

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270
(ROCTAVIAN®)**

Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	17
2.3.3 Lebensqualität	23
2.3.4 Sicherheit	24
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	26
2.4 Statistische Methoden	28
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	31
2.6 Indirekte Vergleiche	32
2.6.1 Intra-individueller Vergleich (Vorher-Nachher-Vergleich)	32
2.6.2 Indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	34
3.2 Mortalität	38
3.3 Morbidität	38
3.4 Lebensqualität	42
3.5 Sicherheit	45
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	49
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von ValRox	49
4.2 Design und Methodik der Studie	50
4.3 Mortalität	52
4.4 Morbidität	52
4.5 Lebensqualität	54
4.6 Sicherheit	54
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	57
Referenzen	59
Anhang	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie BMN 270-301	9
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie BMN 270-301	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention ValRox	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie BMN 270-301	16
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie BMN 270-301	27
Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie BMN 270-301 (Populationen: Alle eingeschlossenen Patienten, Rollover, Direkteinschluss, ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	34
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie BMN 270-301 (Populationen: Rollover, Direkteinschluss, ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	35
Tabelle 9: Begleitmedikation während der Nachbeobachtungszeit bzw. Folgetherapien; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	37
Tabelle 10: Nachbeobachtungsdauer für Blutungsereignisse; Studie BMN 270-301 (Populationen: Rollover, Direkteinschluss, ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	38
Tabelle 11: Alle Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	39
Tabelle 12: Behandelte Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	40
Tabelle 13: Veränderung in der EQ-5D-5L-VAS; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	42
Tabelle 14: Haemo-QoL-A Gesamt- und Domänenscores: Veränderung von Baseline bis Woche 52 und 104; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt vom 15.11.2021)	42
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	45
Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder mehr als 10 Patienten und $\geq 1\%$; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	45
Tabelle 17: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	47
Tabelle 18: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten aufgetreten sind; Studie BMN 207-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	47
Tabelle 19: UE von besonderem Interesse; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	48
Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie BMN 270-301	57
Tabelle 21: Analysezeiträume zur Studie BMN 270-301 gemäß SAP-Version 3	61
Tabelle 22: FVIII-Aktivität; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	61
Tabelle 23: WPAI+CIQ: HS: Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“, Veränderung von Baseline bis Woche 52 und 104; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie BMN 270-301
für alle Patienten, welche ValRox erhalten haben..... 12

Abkürzungsverzeichnis

AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Annualisierte Rate
AST	Aspartat-Aminotransferase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haemo-QoL-A	Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults
HAL	Haemophilia Activity List
HAQ-FDI	Health Assessment Questionnaire – Functional Disability Index HAQ-FDI
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PRO	Patient Reported Outcome
PROBE	Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
ValRox	Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270
vg/kg	Vektorgenome pro Kilogramm
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WPAI+CIQ:HS	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Hemophilia Specific
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health

Hintergrund

Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270 (im Folgenden ValRox) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von ValRox zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff ValRox in seiner Sitzung am 6. Dezember 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. September 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

ValRox (ROCTAVIAN®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [5]:

Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von ValRox 6×10^{13} Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht, verabreicht in einer einzigen intravenösen Infusion.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zu ValRox				
BMN 270-301 (GENEr8-1) ¹⁾²⁾	Ja	Ja	Ja	
BMN 270-201 ¹⁾³⁾	Ja	Ja	Nein	Population mit zulassungskonformer Dosierung zu gering (n = 7)
Beobachtungsstudie zu (externen) Kontrollen				
BMN 270-902 ⁴⁾	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Eignung für Vergleich nicht gegeben (abweichende Erhebungsbedingungen) Siehe Kapitel 2.6.1

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [12].

²⁾ Offene, einarmige Phase-III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ValRox bei Patienten mit Hämophilie A und residualer FVIII-Aktivität von ≤ 1 IE/dl, welche prophylaktische FVIII-Infusionen erhalten haben. Die Studie läuft noch; das geschätzte Studienende ist im November 2024 [9].

³⁾ Offene, unkontrollierte Phase-I/II-Studie mit Dosiseskulation und Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von ValRox bei Patienten mit schwerer Hämophilie A. Die Studie läuft noch; das geschätzte Studienende ist im März 2024 [6].

⁴⁾ Prospektive Studie ohne Intervention zur Beobachtung von Blutungsereignissen, FVIII-Infusionen und patientenberichteten Endpunkten bei Personen mit schwerer Hämophilie A.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FVIII: Faktor VIII; IE: Internationale Einheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

Patienten aus der Beobachtungsstudie BMN 270-902 konnten nach mindestens 6-monatiger Studienteilnahme in die pivotale Studie BMN 270-301 übergehen, sofern sie die Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Studie erfüllten.

Im Rahmen von Modul 4A beschreibt der pU neben den in Tabelle 1 dargestellten Studien zwei indirekte Vergleiche. Die indirekten Vergleiche sind in Kapitel 2.6.2 adressiert und werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für ValRox herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu ValRox [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [12]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie BMN 270-301 (GENEr8-1) [3] sowie Zusatzanalysen zu Jahr 2 [4]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für ValRox basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie BMN 270-301 (GENEr8-1). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie BMN 270-301

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Bei der pivotalen Studie BMN 270-301 handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische, einarmige Phase-III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von ValRox bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in 2 Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rollover-Population: Patienten mit mind. 6 Monaten Beobachtungszeit in der Beobachtungsstudie (BMN 270-902), welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. • Direkteinschluss: Direkter Einschluss von Patienten ohne vorherige Teilnahme an der Beobachtungsstudie. <p>Die Studie gliedert sich in folgende Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening- und Baseline-Erhebung. • Einmalige Studienmedikationsgabe. • Wirksamkeits- und Sicherheitsnachbeobachtung bis zur primären Analyse zu Woche 52 (Nachbeobachtungsphase I). • Weitere Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsnachbeobachtung bis ≤ 5 Jahre nach der Studienmedikationsgabe (Nachbeobachtungsphase II).
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer ab 18 Jahren mit Hämophilie A und FVIII-Restaktivität von höchstens 1 IE/dl gemäß medizinischer Vorgeschichte. • FVIII-Prophylaxe über ≥ 12 Monate vor Studieneinschluss. Eine qualitativ hochwertige Dokumentation¹⁾ der Blutungsereignisse und der benötigten FVIII-Produkte während der vorausgegangenen 12 Monate muss vorliegen. • Behandlung mit FVIII-Konzentraten oder Kryopräzipitaten über mindestens 150 Behandlungstage. • Keine dokumentierte Vorgeschichte eines nachweisbaren FVIII-Antikörpers; Nachweisergebnisse in den vergangenen 12 Monaten mind. zweimal im Abstand von ≥ 1 Woche unterhalb von vordefinierten Grenzen (davon mind. einmal in einem Zentrallabor). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweisbare bereits vorhandene Antikörper gegenüber dem AAV5-Kapsid. • Andere Blutungserkrankungen nicht im Zusammenhang mit der Hämophilie A. • Anzeichen einer akuten Infektion oder immunsuppressive Erkrankung, einschl. HIV. • Krebserkrankung im Akutstadium; ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs. • Bekannte Thrombosen; ausgenommen derzeit unbehandelte Katheter-assoziierte Thrombosen. • Bekannte Thrombophilien einschließlich solcher, bei denen das Thrombose-risiko erhöht ist, wie z. B. Vorhofflimmern. • Vorherige Behandlung mit <ul style="list-style-type: none"> ○ einem Vektor- oder Gentransfer-Präparat, ○ jeglichem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der Screening-Periode und/oder

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ einem systemischen immunsuppressiven Wirkstoff, ausschließlich Kortikosteroiden, oder einer Lebendimpfung innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Studienmedikationsgabe. ● Ausschlusskriterien im Zusammenhang zur Leber: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bedeutsame Leberfunktionsstörung mit mindestens einem der folgenden abnormen Laborparameter²⁾: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ALT > 1,25 x ULN; ▪ AST > 1,25 x ULN; ▪ GGT > 1,25 x ULN; ▪ Gesamt-Bilirubin > 1,25 x ULN; ▪ Alkalin-Phosphatase > 1,25 x ULN; ▪ INR ≥ 1,4. ○ Vorherige Leberbiopsie mit Nachweis ausgeprägter Fibrose. ○ Leberzirrhose jeglicher Ätiologie im Ultraschall. ○ Chronische oder akute Hepatitis B. ○ Nachweisbare akute Hepatitis C gemäß HCV RNA oder akute antivirale Therapie. ○ Leberkrebs in der Vorgeschichte. ● Weitere Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zahl der Blutplättchen < 100 x 10⁹/l. ○ Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl.
Intervention und Zahl der Patienten; Datenschnitte	<p>Gescreent gesamt: N = 181 Eingeschlossen: N = 144</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kohorte 1 – Rollover-Einschluss: n = 117 ● Kohorte 2 – Direkteinschluss: n = 27 <p>ValRox erhalten: N = 134</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Kohorte 1 – Rollover-Einschluss: n = 112 ● Kohorte 2 – Direkteinschluss: n = 22
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren 48 Studienzentren in:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Europa: (n = 16) <ul style="list-style-type: none"> ○ UK (n = 8) ○ Deutschland (n = 2) ○ Frankreich (n = 2) ○ Spanien (n = 2) ○ Belgien (n = 1) ○ Italien (n = 1) ● USA (n = 14) ● Australien (n = 5) ● Brasilien (n = 5) ● Taiwan (n = 5) ● Israel (n = 1) ● Südafrika (n = 1) ● Südkorea (n = 1) <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Studienbeginn: 19.12.2017 ● Status: laufend ● Geschätztes Studienende: November 2024 [9]

Charakteristikum	Beschreibung
	Datenschnitte <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse: 30.04.2019 (präspezifiziert) • Datenschnitt 2020: 16.11.2020 (präspezifiziert) • Datenschnitt 2021: 15.11.2021 (Darstellung durch EMA [12])
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Änderung der hFVIII-Aktivität. Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des annualisierten Verbrauchs (IE/kg) der exogenen FVIII-Ersatztherapie. • Veränderung der annualisierten Anzahl von Blutungsepisoden, die eine exogene FVIII-Ersatzbehandlung benötigen. Tertiäre Endpunkte PROs: <ul style="list-style-type: none"> • Haemo-QoL-A • EQ-5D-5L • HAL • WPAI+CIQ:HS • PROBE³⁾ Explorative Endpunkte und Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> • Anti-AAV5-Kapsid- und anti-FVIII-Antikörper inklusive neutralisierender Antikörper gegenüber FVIII. • Weitere Laborparameter (bspw. Pharmakodynamik). • Substudie bezüglich Leberbiopsie (Histopathologie, FVIII-DNA, RNA und Proteinexpression, rAAV-Vektor-DNA, Transduktionsmuster). Sicherheit Unerwünschte Ereignisse.

¹⁾ Der medizinische Monitor soll bei Patienten die Einträge zu vorherigen Blutungen und zur Hämophilie-Medikation überprüfen und anhand der Einträge bestimmen, ob es sich dabei um eine hochwertige Dokumentation handelt. Dabei würden u. a. folgende Elemente geprüft:

- Datumsangaben, Art (bspw. Gelenk, Muskel, andere) und Lokalisation der Blutungen.
- Datumsangaben, Bezeichnung, Dosis und Grund (bspw. Prophylaxe) hinsichtlich der Anwendung von Hämophilie-Medikation.

²⁾ Bei Patienten, deren laborparametrische Untersuchungen zur Leber außerhalb der angegebenen Werte liegen, kann die Untersuchung im Ganzen mehrfach wiederholt werden. Sofern ein Retest-Ergebnis den Einschlusskriterien entspricht, kann der Patient nach Zustimmung des medizinischen Monitors eingeschlossen werden.

³⁾ Der Endpunkt „PROBE“ konnte nicht in Modul 4 identifiziert werden [2].

Abkürzungen: AAV5: Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FVIII: Faktor VIII; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; HAL: Haemophilia Activities List; HCV RNA: Hepatitis-C-PCR; hFVIII: humaner Gerinnungsfaktor VIII; IE: Internationale Einheit; INR: International Normalized Ratio; PRO: Patient Reported Outcome; PROBE: Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences; rAAV: recombinant Adeno-Associated Virus; RNA: Ribonucleic Acid; ULN: Upper Limit of Normal; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec; WPAI+CIQ:HS: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Hemophilia Specific.

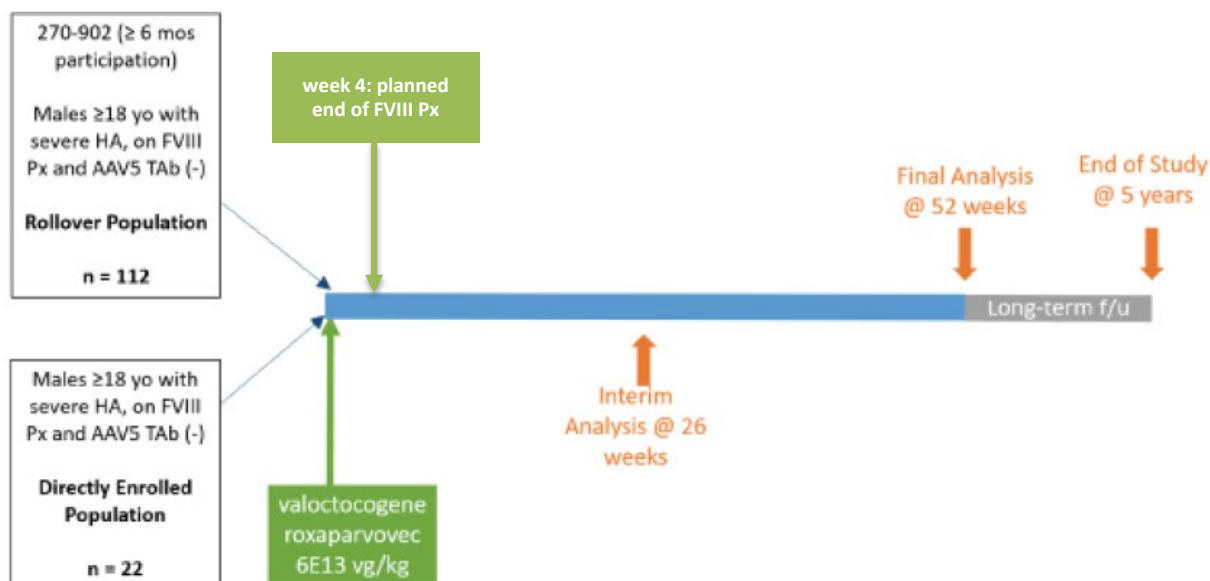


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie BMN 270-301 für alle Patienten, welche ValRoX erhalten haben [12]

Hinweis: Die Abbildung beinhaltet im Rahmen der Nutzenbewertung vorgenommene graphische Ergänzungen (siehe grüner Kasten: „week 4: ...“).

Abkürzungen: AAV5 Tab (-): Adeno-Associated Virus Type 5 Total antibody negative; f/u: Follow up; FVIII Px: FVIII Prophylaxis; HA: Haemophilia A; mos: months; yo: years old

Protokolländerungen

Es wurden gemäß Studienunterlagen 6 globale Amendments des Originalprotokolls vom 14.08.2017 vorgenommen.

Neben dem globalen Amendment wurden zudem Hinweise auf 7 länderspezifische Amendments im Dossier identifiziert, wovon sich 6 ausschließlich auf Studienzentren in Deutschland und eins ausschließlich auf die USA beziehen. Es wurden bezüglich der länderspezifischen Amendments keine für die Nutzenbewertung wesentlichen Unterschiede gegenüber den Änderungen der globalen Amendments identifiziert. Angaben zum länderspezifischen Patienteneinschluss liegen nicht vor.

Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass das länderspezifische Amendment 7 (August 2021) vorwiegend Erhebungen von voraussichtlich nur 2 Studienzentren betrifft und voraussichtlich nur für eine maximale Dauer von 3 Monaten bis zum Datenschnitt (November 2021) aktiv ist. Wesentliche Protokolländerungen werden daher zwar in Tabelle 3 dargestellt, jedoch stützen sich alle anderen Protokollangaben in der vorliegenden Nutzenbewertung auf das globale Protokollamendment 6 (April 2020), welches für die Mehrzahl der Studienzentren zum Datenschnitt aktuell ist und für einen längeren Zeitraum bis zum Datenschnitt für alle Patienten aktiv war als das länderspezifische Amendment 7.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen¹⁾ der Studie BMN 270-301

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 1 vom 25.01.2018 ²⁾	<p>Ein- und Ausschlusskriterien Siehe <i>Intervention</i>.</p> <p>Erhebungen Der PROBE-Fragebogen wurde als zusätzlicher Endpunkt eingeführt.</p> <p>Intervention <u>Begleitmedikation</u> Bei Patienten, welche ein initiales Ansprechen auf ValRox zeigen und deren FVIII-Aktivität sich auf < 5 IE/dl mindert, wird empfohlen, dass zwischen dem Prüfpersonal, dem medizinischen Monitor des Sponsors und dem Patienten diskutiert wird, ob die vorherige FVIII-Prophylaxe wieder aufgenommen werden soll. Dieses Kriterium wurde mit Version 3 (August 2018) erneut abgeändert.</p>
Version 2 vom 28.06.2018 ²⁾	<p>Erhebungen <u>Sicherheit</u> Klarstellung, dass eine mit den Infusionen in Zusammenhang stehende, allerdings nicht durch ein UE bedingte, Krankenseinweisung (z. B. zur weiteren Überwachung) nicht als SUE zu bewerten ist.</p>
Version 3 vom 24.08.2018 ²⁾	<p>Ein- und Ausschlusskriterien HIV-positive Patienten werden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Intervention <u>Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Prophylaxe mit FVIII-Therapie wird ab sofort 4 Wochen nach der Studienmedikationsgabe eingestellt und nicht möglicherweise früher, wenn die FVIII-Aktivität bei ≥ 5 IE/dl liegt. • Bei Patienten mit wiederkehrenden Blutungsepisoden (und nicht mehr in Abhängigkeit der FVIII-Aktivität; siehe Version 1 vom Januar 2018) diskutieren Prüfpersonal und medizinischer Monitor die Wiederaufnahme der vorherigen FVIII-Prophylaxe. • Bei erhöhten ALT-Werten sollen nun in mehr Fällen Kortikosteroide nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor gegeben werden.
Version 4 vom 09.11.2018 ²⁾	<p>Erhebungen <u>Sicherheit</u> Das Auftreten von FVIII-Antikörpern wurde als AESI hinzugefügt.</p>
Version 5 vom 10.05.2019	Nicht vorliegend. Gemäß pU nie an einem Studienstandort eingeführt. ³⁾
Version 6 vom 03.04.2020 ²⁾	<p>Erhebungen <u>Endpunkte</u> „Blutungsereignisse“, „FVIII-Ersatztherapie“ und „Sicherheit“ Es wurde eine optionale monatliche telefonische Erhebung während der Nachbeobachtungen in den Jahren 2 bis 5 für jene Patienten eingeführt, die aufgrund eines schlechten FVIII-Ansprechens auf die Studienmedikation nur alle 12 Wochen im Studienzentrum untersucht werden.</p> <p><u>Sicherheit</u> Das Auftreten von Ereignissen nach dem Hy'schen Gesetz wurde als AESI hinzugefügt.</p>

Amendment	Wesentliche Änderungen
Länderspezifische Version 7 vom 17.08.2021 ⁴⁾ – Deutschland	Erhebungen Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> • Erhebungsanpassungen (gezielte Leberultraschalluntersuchungen und genomische Analysen) zur verbesserten Entdeckung von Malignitäten. • Malignitäten (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) wurden als AESI spezifiziert.

¹⁾ Sofern kein Vergleich zum Vorgehen vor der jeweiligen Protokolländerung vorgenommen wird, stellen die jeweiligen Angaben in Gänze mit dem jeweiligen Amendment eingeführte Änderungen dar. Vergleiche können narrativ erfolgen oder anhand Unterstreichungen (entsprechend Neuerungen) kenntlich gemacht werden.

²⁾ Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen nicht bekannt.

³⁾ Das globale Amendment 5 (Mai 2019) wurde zwar verfasst, aber gemäß pU nie an einem Studienstandort eingeführt und auch nicht an Gesundheitsbehörden weitergegeben, da das Amendment sich primär auf Änderungen der 2. Interimsanalyse bezogen haben soll. Die 2. Interimsanalyse war nach Durchführung der 1. Interimsanalyse (Mai 2019) nicht mehr als nötig erachtet worden.

⁴⁾ Anzahl der bis dahin eingeschlossenen und vom Amendment betroffenen Personen nicht bekannt.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; FVIII: Faktor VIII; IE: Internationale Einheit; PROBE: Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention ValRox

Intervention
Valoctocogen Roxaparvovec (ValRox) Dosierung 6 x 10 ¹³ vg/kg Körpergewicht als einmalige intravenöse Infusion zu Tag 1.
Nicht erlaubte Begleitmedikation Folgende Medikationen sind ab 30 Tagen vor dem Screening und bis zum Studienende nicht erlaubt: Systemische Immunsuppressiva (ausgenommen Kortikosteroide, s. <i>Erlaubte Begleitmedikation</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Emicizumab • Fitusiran • Concizumab • Efavirenz • Lamivudin • Generell non-kortikosteroide systemische immunsuppressive Wirkstoffe.
Nicht empfohlene Begleitmedikation Folgende Medikationen sollten ab 30 Tagen vor dem Screening und bis mindestens 52 Wochen nach der Studienmedikationsgabe vermieden und bis zum Studienende minimiert werden: <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol. • Pflanzliche und natürliche Heilmittel und Diätergänzungsmittel. • Medikationen, welche hepatotoxisch sein könnten, inkl. Isotretinoin und Dextroamphetamine/Amphetamine. • Medikationen, welche die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden vermindern oder erhöhen könnten. Impfungen sollten während dieser Zeit ebenfalls vermieden werden, jedoch insbesondere während der ersten 26 Wochen, wenn nicht klinisch indiziert.

Intervention

Erlaubte Begleitmedikation

Grundsätzlich ist jegliche Medikation erlaubt, welche nicht im Rahmen der *Nicht erlaubten Begleitmedikation* (s. o.) gelistet ist.

- **FVIII-Therapie**
Die FVIII-Prophylaxe soll etwa 4 Wochen nach der ValRox-Infusion abgesetzt und ab diesem Zeitpunkt nur bei Bedarf (bspw. bei wiederkehrenden Blutungen) wieder aufgenommen werden. Die prophylaktische FVIII-Medikation kann demnach fallbasiert und in Absprache mit dem medizinischen Monitor zur Verhinderung von Blutungen angewendet werden. Entsprechende Regelungen und Vorgaben wurden während des Studienverlaufs geändert (s. Tabelle 3, Amendment 1 und 3). Eine FVIII-Ersatztherapie kann von Patienten zu jeder Zeit zur Bedarfsbehandlung einer akuten Blutungsepisode angewendet werden.
- **Therapeutische Gabe von Kortikosteroiden und/oder Anwendung immunsuppressiver Wirkstoffe**
In den Studienunterlagen werden ausführliche Regeln zur therapeutischen Anwendung von Kortikosteroiden (Prednisone oder ein Äquivalent) basierend auf erhöhten ALT-Werten beschrieben.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; FVIII: Faktor VIII; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec; vg/kg: Vektorgenome pro Kilogramm.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (s. Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Die patientenberichteten Fragebögen „Haemophilia Activity List“ (HAL) und „Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences“ (PROBE) werden basierend auf limitierten Informationen grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt. Die HAL soll den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen messen und der PROBE-Fragebogen dient der Erfassung von verschiedenen Patient Reported Outcomes (PRO) in Verbindungen mit Hämophilie. Jedoch ergeben sich aus den Studienunterlagen wesentliche Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung (bspw. hinsichtlich des Auswertungsvorgehens und der Domänenberechnung der HAL) sowie der Ergebnisse (bspw. nur zusammengefasste narrative Ergebnisse zum PROBE-Fragebogen), sodass die vorliegenden Endpunktinformationen als nicht bewertungsrelevant eingestuft werden. Die Originalfragebögen konnten nicht im Herstellerdossier identifiziert werden. Es erscheint unklar, warum keinerlei Angaben zum PROBE-Fragebogen und keine näheren Ausführungen sowie Ergebnisdarstellungen zur HAL in Modul 4A des Herstellerdossiers vorliegen.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie BMN 270-301

Studie BMN 270-301 Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Blutungsereignisse ²⁾	Morbidity	Ja	Ergänzend
FVIII-Ersatztherapie ³⁾		Ja	Nein
Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität ⁴⁾		Ja	Ergänzend
PROs EQ-5D-5L-VAS		Ja	Ja
WPAI+CIQ:HS		Ja	Ergänzend ⁵⁾
Haemo-QoL-A	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Es liegen umfangreiche Operationalisierungen zur Auswertung von Blutungsereignissen vor. Diese sind im Einzelnen in Kapitel 2.3.2 beschrieben und bewertet.

³⁾ Es liegen 2 Operationalisierungen des Endpunkts vor. Diese sind zusammen in Kapitel 2.3.2 beschrieben und bewertet.

⁴⁾ Primärer Endpunkt.

⁵⁾ Vom Endpunkt WPAI+CIQ:HS werden ausschließlich Ergebnisse der Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ ergänzend im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FVIII: Faktor VIII; Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; PRO: Patient Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WPAI+CIQ:HS: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Hemophilia Specific.

2.3.1 Mortalität

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mortalität wird in der Studie BMN 270-301 nicht als separater Endpunkt erfasst. Alle Todesfälle sollen im Rahmen der Sicherheitsbewertung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erhoben werden (s. Kapitel 2.3.4).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Mortalität war kein eigenständiger Endpunkt in der Studie BMN 270-301. Todesfälle waren Bestandteil der Sicherheitserhebung zu UE. Informationen zur Validität des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ können Kapitel 2.3.4 entnommen werden. Der Endpunkt „Todesfälle“ wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Blutungsereignisse

Die Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Erhebung und der damit einhergehenden unklaren Validität ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Es liegen verschiedene Operationalisierungen zur Auswertung von Blutungsereignissen vor, welche auf dem gleichen Erhebungsvorgehen von Blutungsereignissen basieren. Folgende diesbezügliche Endpunkte und/oder Auswertungsvorgehen konnten in den Studienunterlagen identifiziert werden:

- Alle Blutungsereignisse
 - Annualisierte Rate (AR) aller Blutungen
 - Anteil Patienten ohne Blutungen
- Behandelte Blutungsereignisse
 - AR behandelter Blutungen
 - AR behandelter Gelenkblutungen
 - AR behandelter Blutungen im Zielgelenk
 - AR behandelter Spontanblutungen
 - AR behandelter traumatischer Blutungen
 - Anteil Patienten ohne behandelte Blutungen
 - Zeit bis zur ersten behandelten Blutung
 - Zeit bis zur ersten behandelten Spontanblutung

„Anteil Patienten ohne behandelte Blutungen“ wurde nicht präspezifiziert und ist – anders als in Modul 4 dargestellt – in den Studienunterlagen nicht als eigenständiger Endpunkt identifiziert worden, sondern als Teil der Ergebnisdarstellungen zu „AR behandelter Blutungen“. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden „Anteil Patienten ohne behandelte Blutungen“ und „Anteil Patienten ohne Blutungen“ als Auswertungsvorgehen den Endpunkten „Behandelte Blutungsereignisse“ bzw. „Alle Blutungsereignisse“ zugeordnet.

Jegliche Blutungsereignisse und vermutete Blutungsereignisse, unabhängig vom Bedarf einer FVIII-Ersatztherapie, sollen von den Patienten in einem persönlichen Patiententagebuch festgehalten werden. Diesbezüglich erhalten sie während der Screening-Periode ein Training zum Führen des Patiententagebuchs. Der FVIII-Verbrauch soll ebenfalls im Patiententagebuch festgehalten werden. Zu jeder Studienvsiste sollen die Patienten zudem nach der Anzahl der Blutungsereignisse (und dem FVIII-Verbrauch) seit der letzten Visite befragt werden und die entsprechenden Informationen sollen im Patiententagebuch oder anderen Patientenakten festgehalten werden. Patienten sollen außerdem dazu ermuntert werden jegliche Blutungsereignisse mit dem Prüfpersonal zu besprechen und zu versuchen jegliche berichtete Blutungsereignisse objektiv anhand von Ultraschall oder non-invasiver Bildgebung zu bewerten.

Eine Einschätzung der Schwere von Blutungsereignissen erfolgt präspezifiziert ausschließlich im Rahmen der Endpunktkategorie „Sicherheit“ (SUE) (s. Kapitel 2.3.4). Post hoc wird gemäß Modul 4A eine Einschätzung der Blutungsschwere anhand des FVIII-Verbrauchs vorgenommen. Es konnten keine weiteren Informationen zur Operationalisierung und Erhebung von Blutungsereignissen (generell) in den Originalstudienunterlagen identifiziert werden. Weitere vorliegende Angaben beziehen sich auf spezifische Auswertungsoperationalisierungen im Rahmen des SAP (bspw. zu „AR behandelter Blutungen“) und werden im Folgenden adressiert.

Der Endpunkt „Alle Blutungsereignisse“ umfasst alle Blutungen, ungeachtet der Behandlung mit FVIII, und der Endpunkt „Behandelte Blutungsereignisse“ umfasst ausschließlich behandelte Blutungen. Beide Endpunkte berücksichtigen nicht Blutungen, die auf eine Operation oder einen anderen Eingriff zurückzuführen sind. Ausschließlich Behandlungen, die als „Behandlung für eine Blutung“ berichtet werden, werden gemäß Studienunterlagen bei der Bestimmung von behandelten Blutungsereignissen berücksichtigt. Gemäß Modul 4 muss es sich bei der Behandlung um eine exogene FVIII-Ersatztherapie handeln.

Es wird von folgender Spezifizierung der behandelte Blutungsereignisse ausgegangen:

- a) Bei Gabe einer blutungsbedingten Hämophilie-Medikation innerhalb von 72 Stunden nach einer Blutung wird die Blutung als ein behandeltes Blutungsereignis bewertet.
- b) Mehrere behandelte Blutungen verschiedener Art und/oder anatomischer Lokalisation innerhalb von 24 Stunden, ausgehend von der letzten Blutung vor der blutungsbedingten Behandlung, werden alle jeweils als behandelte Blutungen bewertet. Dies gilt nur bis zu einer Maximalgrenze von 72 Stunden vor der blutungsbedingten Behandlung.
- c) Zwei Blutungen der gleichen Art und anatomischen Lokalisation werden als ein Blutungsereignis gewertet, wenn die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Behandlung für die erste Blutung auftritt.

Hinweis: Jegliche Zeitvorgabe in Stunden gilt auch umgerechnet in ganze Kalendertage, sodass bspw. Regel a) auch für 3 Kalendertage (statt 72 Stunden) nach einer Blutung gilt.

Im Rahmen der Auswertung (jedoch nicht der Erhebung) von behandelten Blutungsereignissen wird zusätzlich zur Gesamtauswertung eine Differenzierung nach folgenden Unterscheidungen beschrieben:

- Gelenkblutungen
- Blutungen im Zielgelenk
- Spontanblutungen
- Blutungen bedingt durch Trauma

Gemäß Modul 4 sind „Zielgelenke“ definiert als Problemgelenke, welche eines der folgenden Symptome aufweisen:

- Chronische Gelenkschmerzen,
- chronische Synovitis,
- hämophile Arthropathie,
- Bewegungseinschränkung oder
- wiederkehrende Blutungen.

In den Studienunterlagen konnte keine Definition für Zielgelenke identifiziert werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar beschrieben. Es fehlen relevante Informationen. Eine maßgebliche Einschränkung ist, dass eine klare Definition für ein Blutungsereignis oder ein vermutetes Blutungsereignis und das diesbezüglich geplante Dokumentationsvorgehen sowie Einzelheiten zum Verifizierungsprozess nicht identifiziert werden konnten.

Eine Schweregradeinteilung der Blutungsereignisse wurde nicht präspezifiziert. Das Patiententagebuch lag zur Nutzenbewertung nicht im Herstellerdossier vor. Zudem sind in den eingereichten Studienunterlagen keine Informationen zur spezifischen Dokumentation und Klassifizierung der Blutungsereignisse im Patiententagebuch dargelegt. Auch wenn einzelne Endpunkte zu behandelten Blutungen im Rahmen der Auswertung eine Differenzierung zur Lokalisation (zwischen Gelenkblutungen und Blutungen im Zielgelenk) sowie zur Art (zwischen Spontanblutungen und traumatischen Blutungen) vorsehen, geht nicht hervor, inwiefern während der Erhebung die Blutungsereignisse unterschieden werden sollen und ob weitere Spezifizierungen

(wie z. B. „Muskeleinblutungen“) möglich sind. Unklar ist, wie die Erhebung im Patiententagebuch erfolgt, bspw. im Freitext (explorativ) oder anhand vorgegebener Auswahloptionen (und wenn ja, anhand welcher Optionen). Inwiefern zur Blutungsdokumentation Vorgaben im Patiententagebuch gemacht werden, konnte nicht identifiziert werden. Positiv ist, dass die Patienten vor Studienbeginn zum Führen des Patiententagebuchs geschult werden sollen, wobei Einzelheiten dazu sowie zur Form des Patiententagebuches (manuell oder elektronisch) nicht vorliegen. Ob etwaige Reklassifizierungen von Blutungsereignissen durch das Prüfpersonal möglich und geplant sind, ist nicht bekannt. Eine etwaig verzerrende interindividuelle Varianz der Dokumentationsqualität und des -umfangs in den Patiententagebüchern kann in Ermangelung entsprechender Erhebungsinformationen nicht ausgeschlossen werden. Unklar ist zudem, anhand welcher Kriterien die Behandlungsbedürftigkeit bzw. Nicht-Behandlungsbedürftigkeit einer Blutung von wem eingeschätzt werden soll.

Die spezifische Operationalisierung „Alle Blutungsereignisse“ erscheint nur teilweise nachvollziehbar. Neben den Erhebungsunklarheiten liegen hier auch Unklarheiten zur spezifischen Auswertung (bspw. ob und wann mehrere Blutungsereignisse ggf. als ein Blutungsereignis gezählt werden) vor. Zum Endpunkt „Behandelte Blutungsereignisse“ liegen im Vergleich zur Operationalisierung des Endpunktes „Alle Blutungsereignisse“ spezifischere Angaben zum Auswertungsvorgehen vor, bspw. hinsichtlich der Wertung von miteinander in zeitlicher Nähe auftretenden Blutungen. Die Wertungsvorgaben in den Studienunterlagen sind jedoch nicht eindeutig formuliert und wurden vorliegend nach bestem Verständnis zusammengefasst beschrieben.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Unklarheiten zur Erhebung von Blutungsereignissen bestehen und die Auswertungsvorgaben in der Gesamtschau nicht eindeutig nachvollziehbar in den Studienunterlagen präspezifiziert und beschrieben sind.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Das Auftreten von Blutungsereignissen wird demnach grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt.

Validität

Die jeweilige Validität von Endpunkten in Verbindung mit Blutungsereignissen wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2016 im Anwendungsgebiet „Hämophilie B“ bewertet [13,14]. Grundsätzlich wird die Erhebung von Blutungsereignissen anhand von Patiententagebüchern auch im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein valides Erhebungsvorgehen erachtet. Aufgrund der eingeschränkten Informationen zu Erhebung und Operationalisierung von Blutungsereignissen sowie den spezifischen Unklarheiten hinsichtlich der endpunktspezifischen Auswertung innerhalb der Studie BMN 270-301 wird die jeweilige Validität der Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ als unklar bewertet.

FVIII-Ersatztherapie

Die beiden Endpunkte „Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien“ und „Annualisierte Infusionsrate der exogenen FVIII-Ersatztherapie“ werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Endpunkte bilden Dosen und/oder Applikationshäufigkeiten ab, welche nicht per se patientenrelevant sind. Sollten diesbezügliche Elemente relevant für Patienten sein, so sollte sich dies in den Endpunktkategorien „Sicherheit“, „Lebensqualität“ und/oder „Morbidität“ widerspiegeln.

Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität

Der Endpunkt „Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität“ ist der primäre Endpunkt der Studie BMN 270-301 und wird daher in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die FVIII-Aktivität in IE/dl (Internationale Einheit pro dl) wird im Rahmen des primären Endpunkts unter Einsatz eines chromogenen Gerinnungstests (/chromogenes Assay) gemessen. Zusätzlich wird die FVIII-Aktivität unter Einsatz eines einstufigen Gerinnungstest (/One-Stage Assay) bestimmt. Werte unterhalb der Nachweisgrenze (siehe Validität) werden als 0 IE/dl angegeben. Das Ergebnis des chromogenen Gerinnungstest gilt als prioritär.

Gemäß Prüfplan sollen zu Baseline die FVIII-Talspiegel bestimmt werden, d. h. die Messung sollte mindestens 72 Stunden oder fünf Halbwertszeiten nach der letzten FVIII-Ersatztherapie bzw. Infusion langwirksamer FVIII-Konzentrate durchgeführt werden. Eine Auswaschphase ist allerdings nicht obligat. Während der Studie ist das Prüfpersonal angehalten, wann immer möglich die Blutproben zur Messung des FVIII nicht innerhalb von 72 Stunden nach der letzten FVIII-Behandlung zu entnehmen.

In Modul 4 des Herstellerdossiers beschreibt der pU eine Validierung der FVIII-Aktivität als Surrogat für das Auftreten von Blutungen bzw. die Blutungsneigung.

Bewertung

Die Operationalisierung erscheint gemäß Planung weitestgehend nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, warum das chromogene gegenüber dem One-Stage Assay bevorzugt wird.

Patientenrelevanz

Bei der FVIII-Aktivität handelt es sich um einen Laborparameter, der per se als nicht direkt patientenrelevant eingeschätzt wird.

Gemäß pU sei die FVIII-Aktivität bei Hämophilie-Patienten ein Surrogat (also ein Ersatz, vgl. [15]) für das Auftreten von Blutungen. Das Auftreten von Blutungen wird in der Studie BMN 270-301 allerdings direkt über Endpunkte zu Blutungsereignissen erhoben. Patientenrelevante Elemente sollten sich demnach direkt in diesbezüglichen Endpunkten der Kategorie „Morbidity“ niederschlagen. Ein Erfassen von patientenrelevanten Informationen zum Auftreten von Blutungen durch den Endpunkt „FVIII-Aktivität“, welches über die in den vorliegenden Endpunkten zu Blutungsereignissen erfassten Informationen hinausgeht, scheint aus den Darlegungen des pU nicht erkennbar. Der Endpunkt wird demnach in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt herangezogen. Ergebnisse des Endpunkts werden aufgrund der Spezifizierung als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.

Validität

Die untere Nachweisgrenze des chromogenen Assays beträgt 3 IE/dl und die des One-Stage Assays 1 IE/dl.

Zur Validität der beiden angewendeten Messerverfahren müssen gemäß der vom pU referenzierten Leitlinie der „World Federation of Hemophilia“ folgende Aspekte berücksichtigt werden [20]:

- Weitere Forschung ist nötig, um die relative Präzision zur Vorhersage des hämostatischen Schutzes zwischen chromogenen und One-Stage Assay bei Empfängern eines Gentransfers zu bestimmen.
- Bei verschiedenen FVIII-transgenen Behandlungen scheint der One-Stage Assay konsistent 1,6-mal höhere FVIII-Aktivitätsergebnisse als der chromogene Assay zu produzieren.

- Zur akkuraten Bestimmung der FVIII-Aktivität bei dieser Patientengruppe bedarf es möglicherweise einer Korrelation mit weiteren Labor- und klinischen Parametern.

Die Validität des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheint daher unter Berücksichtigung der Intervention (einer Gentherapie) als unklar.

EQ-5D-5L-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Mit der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L-VAS) schätzen Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Aus den Studienunterlagen gehen jedoch keine Informationen über die Erhebungsmodalitäten (Zeitpunkt, Form etc.) hervor.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-5L-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und das Instrument wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

WPAI+CIQ:HS

Die Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Hemophilia Specific“ (WPAI+CIQ:HS) wird als patientenrelevant erachtet und in der Nutzenbewertung aufgrund der unklaren Validität des WPAI+CIQ:HS ergänzend im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Bei dem WPAI+CIQ:HS handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung krankheitsbedingter Ausfälle und Beeinträchtigungen bei der Arbeit oder, falls zutreffend, in der Schule sowie im Alltag. Mit dem WPAI+CIQ:HS werden krankheitsspezifisch die Auswirkungen der Hämophilie auf die Fähigkeit zu arbeiten, Unterricht zu besuchen und täglichen Aktivitäten nachzugehen erfasst.

Der Fragebogen beinhaltet 9 Items:

- Berufstätigkeit (ja/nein).
- Arbeitsstunden pro Woche.
- Versäumte Arbeitsstunden bedingt durch die Hämophilie.
- Auswirkung der Hämophilie auf die Arbeitsproduktivität mittels 11-Punkte-Likert-Skala.
- Unterricht in einer schulischen/akademischen Umgebung (ja/nein).
- Unterrichtsstunden pro Woche.

- Unterrichtsausfall in Stunden bedingt durch Probleme in Zusammenhang mit der Hämophilie.
- Auswirkungen der Hämophilie auf die Leistungsfähigkeit in der Schule oder im Unterricht mittels 11-Punkte-Likert-Skala.
- Auswirkungen der Hämophilie auf die Fähigkeit, normalen täglichen Aktivitäten (ausgenommen Beruf und Unterricht) nachzugehen mittels 11-Punkte-Likert-Skala.

Die Abstufung der 11-Punkte-Likert-Skala umfasst „0 = die Hämophilie hat keine Auswirkung“ bis „10 = die Hämophilie hat mich völlig abgehalten“. Die Zusammenfassung erfolgt anhand der nachfolgenden 7 Domänen:

- Versäumte Arbeitszeit.
- Beeinträchtigung während der Arbeit.
- Gesamtbeeinträchtigung während der Arbeit.
- Versäumte Unterrichtsstunden.
- Beeinträchtigung in der Klasse.
- Gesamtbeeinträchtigung in der Klasse.
- Beeinträchtigung der Aktivität.

Der Erfassungszeitraum umfasst die letzten 7 Tage. Punktzahlen nach Domänen: Der Grad der Beeinträchtigung wird in Prozentwerten angegeben [18]. Die Ergebnisse werden deskriptiv ausgewertet und als prozentuale Beeinträchtigung dargestellt. Höhere Werte gehen mit einer stärkeren Beeinträchtigung und geringeren Produktivität bzw. geringeren Leistungsfähigkeit einher.

Bewertung

Die Operationalisierung des WPAI+CIQ:HS ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Aus den Studienunterlagen gehen jedoch keine Informationen über die Erhebungsmodalitäten (Zeitpunkt, Form etc.) hervor.

Patientenrelevanz

Vom WPAI+CIQ:HS wird in der vorliegenden Operationalisierung die Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Originalversion des Fragebogens, WPAI: General Health (GH), wurde 1993 entwickelt und stellt ein generisches Instrument zur Messung der Auswirkungen des allgemeinen Gesundheitszustands und des Schweregrads der Symptome auf die Arbeitsproduktivität sowie regelmäßigen Aktivitäten während der letzten 7 Tage dar [18]. Die Item-Generierung und Entwicklung erfolgte unter Heranziehen eines Literaturreview und anhand von Interviews an erwerbstätigen Erwachsenen [18]. Die Originalversion des Fragebogens wurde an einer Stichprobe von 106 Erwerbstätigen mit einem Symptom oder einem Gesundheitsproblem validiert (Gruppe 1: WPAI:GH selbst ausgefüllt, n = 55; Gruppe 2: WPAI:GH: vom Interviewer ausgefüllt, n = 51) [18]. Die Untersuchungen zur Test-Retest-Reliabilität werden aufgrund von zeitlicher Nähe (innerhalb eines Tages) und der berichteten Auswertungsform anhand von Korrelationskoeffizienten als unzureichend bewertet. Die durchgeführten Untersuchungen zur Konstruktvalidität sind zufriedenstellend [18]. Angaben zur internen Konsistenz, Inter-Interviewer-Reliabilität und zur Änderungssensitivität liegen nicht vor. In einer beobachtenden, nicht-interventionellen Längsschnittstudie an 86 Personen mit bestätigter Hämophilie-A-Diagnose kam der krankheitsspezifische WPAI+CIQ:HS zur Anwendung [11]. Psychometrische Gütekriterien wurden in der eingereichten Studie nicht untersucht. Basierend auf den eingereichten Unterlagen des pU ist unklar, ob der WPAI+CIQ:HS die Beeinträchtigung der Aktivität im vorliegenden Anwendungsgebiet ausreichend gut abbildet. Weitere Untersuchungen zu den psychometrischen Gütekriterien des WPAI+CIQ:HS wären wünschenswert, um eine vollumfängliche Einschätzung vornehmen zu können.

2.3.3 Lebensqualität

Haemo-QoL-A

Der Endpunkt „Haemo-QoL-A“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults“ (Haemo-QoL-A) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hämophilie.

Der Fragebogen besteht aus 41 Items, die in 6 Domänen unterteilt werden können:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (9 Items)
- Rollenfunktion (11 Items)
- Sorgen (5 Items)
- Konsequenzen von Blutungen (7 Items)
- Emotionale Auswirkungen (6 Items)
- Bedenken hinsichtlich der Behandlung (3 Items)

Über die 41 domänenspezifischen Items hinaus wird in Rentz et al. (2008) von 4 unabhängigen Items berichtet, welche nicht identifiziert werden konnten [19]. Der Bezugszeitraum für den Fragebogen umfasst die letzten 4 Wochen. Antworten werden auf einer Skala von 0 („niemals“) bis 5 („immer“) angegeben, die zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Neben einem Gesamtscore werden Domänenscores gebildet, für welche ein Mittelwert über die Items der Domäne errechnet wird. Höhere Werte weisen auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen hin [19].

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Aus den Studienunterlagen gehen jedoch keine Informationen über die Erhebungsmodalitäten (Zeitpunkt, Form etc.) hervor.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Entwicklung des Haemo-QoL-A erfolgte unter Heranziehen von Literatur, Fokusgruppen mit Erwachsenen mit Hämophilie und Experten [19]. Der Fragebogen wurde in einer Pilotstudie mit 5 Hämophilie-Betroffenen getestet. Das beschriebene Vorgehen deutet aufgrund der sehr limitierten Stichprobengröße nur eingeschränkt auf das Vorliegen von Inhaltsvalidität für den Fragebogen hin. Der Haemo-QoL-A wurde anhand von 221 Männern mit Hämophilie, wovon 52 % (n = 115) schwere Hämophilie haben, validiert. In der Validierungsstudie wurde die Item Performance, interne Konsistenz ($\alpha = 0,75\text{--}0,95$), Test-Retest-Reliabilität und Known-groups-Validität (Unterschiede in Scores nach Schweregrad und HIV-Status) als gut bewertet. Die konvergente Validität wurde als akzeptabel eingeschätzt. Hierfür wurden Scores des Haemo-QoL-A mit Gesamt- und Domänenscores des SF-36, dem HAQ-FDI und der Gilbert Scale korreliert. Des Weiteren wurde vom pU eine Referenz zur Validierung des Haemo-QoL-A in den Studien BMN 270-201 und BMN 270-301 vorgelegt. Die Validierung eines Instruments sollte jedoch i. d. R. nicht in derselben Studie (bzw. anhand derselben Daten) erfolgen, die auch zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Daher wird diese Studie vorliegend nicht zur Bewertung der Validität des Haemo-QoL-A berücksichtigt/herangezogen.

Obwohl weitere Analysen, bspw. zur Änderungssensitivität, wünschenswert wären, kann der Haemo-QoL-A auf Basis der dargelegten Ergebnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet als valide angesehen werden.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis eines Patienten, welches zeitlich mit der Studienmedikationsbehandlung zusammenhängt, unabhängig vom Vorliegen eines direkten Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Demnach kann ein UE jegliche/s nachteilige oder unbeabsichtigte Anzeichen (inklusive abnormer Laborwerte), Symptom oder Erkrankung (neu oder verschlimmert) zeitlich verbunden mit der Studienmedikationsgabe darstellen. Die Auswertung der UE erfolgt ausschließlich basierend auf behandlungsbedingten UE, d. h. jenen UE, die ab Initiierung der Studienmedikationsgabe auftreten oder sich verschlechtern. Es werden alle UE bis zu 5 Jahre oder bis zum Studienabbruch dokumentiert, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintritt.

UE gemäß der Definition umfassen:

- Verschlimmerung einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung, inklusive einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität.
- Neue Erkrankungen, die nach der Studienmedikationsgabe entdeckt oder diagnostiziert werden, auch wenn sie bereits vor Studienbeginn bestanden haben können.
- Anzeichen, Symptome oder klinische Folgeerscheinungen einer vermuteten Arzneimittelwechselwirkung.

Ereignisse, die nicht der UE-Definition entsprechen, sind:

- Alle klinisch bedeutsamen abnormen Laborbefunde oder andere abnorme Sicherheitsbefunde, die mit der zugrundeliegenden Krankheit in Zusammenhang stehen, es sei denn, das Prüfpersonal hält diese für schwerwiegender als für den medizinischen Zustand des Patienten zu erwarten ist.
- Die untersuchte Erkrankung oder erwartete Progression, Anzeichen oder Symptome der untersuchten Erkrankung, es sei denn, diese sind schwerer als für den medizinischen Zustand des Patienten zu erwarten ist.
- Medizinisches oder chirurgisches Verfahren (z. B. Endoskopie, Appendektomie): das Ereignis, dass zum Eingriff führt, ist das UE.
- Situationen, in denen ein unerwünschtes medizinisches Ereignis nicht eingetreten ist (Krankenhausaufenthalt aus sozialen oder Bequemlichkeitsgründen).
- Erwartete tägliche Schwankungen von Vorerkrankungen, die bereits zu Studienbeginn vorlagen oder diagnostiziert wurden und sich nicht verschlimmern.

Grundsätzlich sollen Blutungsereignisse und vermutete Blutungsereignisse nicht als UE berichtet werden, mit folgender Ausnahme: Alle Blutungsereignisse und vermutete Blutungsereignisse, welche mindestens ein Kriterium für ein schwerwiegendes UE erfüllen, sollen als SUE (s. u.) berichtet werden – unabhängig davon, ob diese eine normale Folge der Hämophilie darstellen und ob diese einer FVIII-Ersatztherapie bedürfen.

Die Schweregradierung von jeglichem UE erfolgt durch das Prüfpersonal anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v4.03). UE, welche keine entsprechende CTCAE-Bezeichnung aufweisen, sollen anhand der allgemeinen Richtlinien zur Gradierung gemäß CTCAE v4.03 bewertet werden:

- Grad 1: Mild: asymptomatische oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Behandlung indiziert.
- Grad 2: Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung indiziert; beeinträchtigt altersentsprechende instrumentale Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL).
Hinweis: Instrumentelle ATL beziehen sich auf Beispiele wie Essen zubereiten, Einkäufe erledigen, das Telefon benutzen, Geldmanagement.
- Grad 3: Schwer oder medizinisch bedeutsam, jedoch nicht lebensbedrohlich: Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung indiziert; führt zu Beeinträchtigungen; beeinträchtigt self-care ATL.
Hinweis: Self-care ATL beziehen sich auf Beispiele, wie Baden, sich An- und Ausziehen, eigenständig essen, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, nicht bettlägerig sein.
- Grad 4: Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention indiziert
- Grad 5: Tod im Zusammenhang zum UE

UE des Grades 4 oder 5 sollten gemäß dieser Gradierung immer als SUE berichtet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein SUE ist jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, dass bei jeglicher Dosis

- zum Tode führt.
- lebensbedrohlich ist.
- einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung bedarf.
- zu einer permanenten oder erheblichen Behinderung oder Invalidität führt.
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler beim Kind oder Fötus einer Person, welche vor der Empfängnis oder während der Schwangerschaft die Studienmedikation erhalten hat, zur Folge hat.
- ein wichtiges medizinisches Ereignis oder wichtige medizinische Reaktion ist, das/die nach ärztlichem Ermessen den Patienten gefährdet oder einen medizinischen/chirurgischen Eingriff erfordert, um einen der anderen oben aufgeführten Folgen (z. B. Anaphylaxie) zu verhindern.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die folgenden UE von besonderem Interesse (AESI) (in den Studienunterlagen: Ereignisse von besonderem Interesse, EOSI) sind unabhängig von Kausalität, Schweregrad und Ernsthaftigkeit definiert:

- Erhöhung von Alanin-Aminotransferase (ALT) > Upper Limit of Normal (ULN) oder $\geq 1,5$ x Baseline-Wert, unabhängig davon, ob diese Erhöhung die Einleitung oder Anpassung einer oralen Kortikosteroidbehandlung auslöst.
- Ereignisse, die möglicherweise die Kriterien für das Hy'sche Gesetz erfüllen (Erhöhung ALT oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ≥ 3 x ULN plus Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN).
- Thromboembolisches Ereignis.
- Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen.
- Entwicklung von anti-FVIII hemmenden Antikörpern (Inhibitoren).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

Patientenrelevanz/Validität

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

UE können zum Teil auch Exazerbation/Ereignisse der Grunderkrankung (Morbidität) abbilden. So sollen u. a. Blutungsereignisse und vermutete Blutungsereignisse unter bestimmten Bedingungen als SUE berichtet werden. Da Blutungsereignisse und vermutete Blutungsereignisse (nicht näher definiert), welche nicht mindestens ein SUE-Kriterium aufweisen, generell nicht als UE berichtet werden sollen, kann die Validität der diesbezüglichen Sicherheitserfassung eingeschränkt sein. Etwaige andere Symptome der Grunderkrankung als Blutungsereignisse werden im Rahmen der Sicherheitserhebung nicht thematisiert bzw. nicht explizit von der Erhebung oder Auswertung ausgeschlossen. Diesbezügliche Einschränkungen der Validität sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Sicherheitserhebung als valide bewertet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie BMN 270-301

Studienvisite Endpunkt	Screening ¹⁾	Baseline	ValRox-Infusion	Nachbeobachtung nach der ValRox-Infusion in 2 Phasen																
				Phase I: bis W 52 (primäre Analyse)								Phase II: von Jahr 2 (/nach W 52) bis J 5								
				W 1	W 2-3	W 4 ²⁾	W 5-11	W 12	W 13-25	W 26	W 27-36	W 38-50	W 52	J 2	J 2-5		J 3-5	ETV		
Studientag ³⁾	-28 bis -1	-7 bis -1	1	4	8	jeden 7.						jeden 14.		Q4W	Q12W	Q52W (Jahresabschluss)	Q6W			
Blutungsereignisse Patiententagebuch				kontinuierlich																
Verifizierung				zu jeder Untersuchung ⁴⁾																
FVIII-Aktivität ⁵⁾⁶⁾	x	x		zu jeder Untersuchung ⁴⁾																
PROs EQ-5D-5L-VAS Haemo-QoL-A WPAI+CIQ:HS							x		x		x				x		x ⁷⁾	x ⁷⁾		x
Sicherheitserfassung ⁸⁾	zu jeder Untersuchung ⁴⁾																			

¹⁾ Das Screening soll innerhalb von 28 Tagen vor der ValRox-Infusion durchgeführt werden und muss innerhalb von 42 Tagen vor der Infusion durchgeführt werden.

²⁾ Am Ende der Woche 4 soll die FVIII-Prophylaxe regelhaft eingestellt werden.

³⁾ Zeitfenster für Visiten umfassen \pm 48 Stunden bis Woche 36, \pm 1 Woche von Woche 37 bis Woche 52 und \pm 2 Wochen in den Jahren 2 bis 5.

⁴⁾ Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen (d. h. keine FVIII-Aktivität von \geq 5 IE/dl zu Woche 52 aufweisen oder gemäß Prüfpersonal aufgrund von Gelenkblutungen nicht eine Unabhängigkeit von der FVIII-Prophylaxe beibehalten können, dürfen gemäß Prüfpersonal in den Jahren 2 bis 5 seltener, d. h. nur zu Q12W und zu Jahresabschlussvisiten, erscheinen. Diese Patienten können stattdessen monatlich zur jeweiligen Endpunkterhebungen telefonisch kontaktiert werden.

⁵⁾ Endpunkt wird ergänzend im Anhang dargestellt.

⁶⁾ Die FVIII-Aktivität zu Baseline sollte zum Talspiegel (d. h. \geq 72 Stunden nach der letzten FVIII-Ersatztherapie) erhoben werden. Zu jeglichen anderen Visiten soll sich bemüht werden \geq 72 Stunden zwischen letzter Ersatztherapie und Messung einzuhalten. Das gilt nur für Patienten, die zu Woche 16 nach der ValRox-Infusion ein FVIII-Aktivitätslevel von \geq 5 IE/dl erreicht haben und die FVIII-Ersatztherapie nicht wieder aufgenommen haben.

⁷⁾ PRO-Erhebungen während der Jahre 2 bis 5 finden nur noch halbjährlich (alle 24 Wochen) statt.

⁸⁾ Todesfälle werden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben.

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ETV: Early Termination Visite; FVIII: Faktor VIII; Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; IE: Internationale Einheit; J: Jahr; PRO: Patient-Reported Outcome; QxW: jede x. Woche; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec; W: Woche; WPAI+CIQ:HS: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Hemophilia Specific.

2.4 Statistische Methoden

Einige Analysen verschiedener Endpunkte (bspw. zu Blutungsereignissen) wurden im Vergleich zu teils prospektiv, teils retrospektiv erhobenen Daten im Jahr vor der ValRox-Infusion präspezifiziert. Dieser Vorher-Nachher-Vergleich wird in Kapitel 2.6.1 diskutiert. Das vorliegende Kapitel diskutiert ausschließlich die Analysen der einarmigen Studie BMN 270-301.

Analysepopulationen im Rahmen der Nutzenbewertung

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle mit ValRox behandelten Patienten.
- Rollover-Population: Patienten, welche die Beobachtungsstudie BMN 270-902 abgeschlossen haben, in die Studie BMN 270-301 eingeschlossen wurden und in dieser mit ValRox behandelt worden sind.
- Direkteinschluss-Population: Patienten, die ohne vorherige Teilnahme an der Studie BMN 270-902 in die Studie BMN 270-301 eingeschlossen wurden und in dieser mit ValRox behandelt worden sind.

Es ist zu berücksichtigen, dass der pU alle behandelten Patienten als „ITT-Population“ bezeichnet. Dieses erscheint sprachlich nicht sachgemäß und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Es liegen keine Analysen zur tatsächlichen ITT-Population (s. Tabelle 7), d. h. zu allen eingeschlossenen Patienten, die behandelt werden sollten, vor.

Datenschnitte

Zur Nutzenbewertung liegen 3 Datenschnitte im Dossier vor:

- Interimsanalyse: 30.04.2019 (präspezifiziert)
- Datenschnitt 2020: 16.11.2020 (präspezifiziert)
- Datenschnitt 2021: 15.11.2021 (Darstellung durch EMA [12])

Zur Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt von November 2021 herangezogen. Für diesen Datenschnitt liegt kein Studienbericht vor. In den vorgelegten Output-Daten zu Jahr 2 konnte das Datum des Datenschnitts vom 15.11.2021 nicht verifiziert werden und es sind je nach Auswertung variierende Datumsangaben mit dem Zusatz „Database: Unlocked – extracted on [...]“ vermerkt. Basierend auf den Ausführungen des pU in Modul 4A wird davon ausgegangen, dass die vorgelegten Daten zu Jahr 2 auf demselben Datenschnitt vom 15.11.2021 beruhen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Analysezeiträume

In SAP-Version 3 (17.12.2020), d. h. nach dem Datenschnitt von November 2020, wurden die im Anhang in Tabelle 21 dargestellten Analysezeiträume eingeführt. Es liegen nicht zu allen Zeiträumen alle Analyseverfahren (siehe Ausführungen zu Endpunkten unten) vor. Es wurden keine Analysen zum gesamten Nachbeobachtungszeitraum, d. h. ab der ValRox-Infusion bis zum Datenschnitt, präspezifiziert und/oder vorgelegt. Der jeweilige Analysebeginn orientiert sich entweder an dem geplanten Ende der FVIII-Prophylaxe (alle Zeiträume ab Woche 5) oder dem tatsächlichen Ende der FVIII-Prophylaxe (Post-Prophylaxe). Die meisten für die Nutzenbewertung relevanten Analysen liegen für den Zeitraum „Post-Prophylaxe“ vor. Dieser beginnt zu Woche 5 nach der ValRox-Infusion oder 3 Tage nach Ende der Prophylaxe (je nachdem was zuletzt auftritt) und endet zum Datenschnitt. In Ermangelung von Auswertungen ab der ValRox-Infusion bis zum Datenschnitt wird der Analysezeitraum „Post-Prophylaxe“ für die Nutzenbewertung herangezogen. Sofern vorliegend werden auch Ergebnisse für den Zeitraum der Prophylaxe dargestellt.

Blutungsereignisse

Es liegen umfangreiche Analysen zu Endpunkten in Verbindung mit Blutungsereignissen vor. Überwiegend beziehen sich die Analysen auf den Endpunkt „Behandelte Blutungen“. Es werden u. a. folgende Analysen berichtet:

- Deskriptive Ergebnisdarstellungen (bspw. Häufigkeiten)
- Annualisierte Raten
- Ereigniszeitanalysen (bspw. die Zeit bis zur ersten behandelten Spontanblutung)

Generell wird hinsichtlich der annualisierten Raten (AR) jeweils folgende Berechnungsformel angewendet:

$$AR = \frac{\text{Zahl der jeweiligen Blutungsereignisse während dem Berechnungszeitraum}}{\text{Berechnungszeitraum in Tagen}} \times 365,25$$

Als Sensitivitätsanalyse wurde u. a. eine Auswertung der AR von Blutungsereignissen anhand von verallgemeinerten linearen Modellen (GLM) unter Annahme einer negativen Binomialverteilung präspezifiziert. Ergebnisse dieser Auswertung konnten nur für behandelte Blutungen identifiziert werden. Post hoc liegen außerdem für den Datenschnitt von November 2021 Ergebnisse – ausschließlich für behandelte Blutungen – auf Basis eines zero-inflated negativen Binomialmodells vor. In Modul 4A erfolgten diesbezüglich keine Ausführungen des pU, noch liegt ein Studienbericht für diesen Datenschnitt vor. Weitere Auswertungsvarianten werden aufgrund der ergänzenden Darstellung nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

FVIII-Aktivität

Die Auswertung des primären Endpunkts ist präspezifiziert als die Änderung der FVIII-Aktivität über Woche 49–52 nach der Infusion von ValRox gegenüber Baseline. Post hoc wurde eine Auswertung zu Woche 104 nach der Studienmedikationsgabe gegenüber Baseline durchgeführt und eine primäre Responderanalyse als primärer Endpunkt (beschränkt auf die Zulassung in den USA) eingeführt. Dabei gelten Patienten dann als Responder, wenn deren FVIII-Aktivität zwischen Woche 49 und 52 unter Einsatz des chromogenen Assays auf mindestens 40 IE/dl ansteigt. Werte in der Nachbeobachtungszeit, die innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen) bezogen auf die letzte FVIII-Infusion erhoben werden, werden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Entgegen der präspezifizierten Operationalisierung wird bei der primären Analyse gemäß pU bei den Auswertungen der FVIII-Aktivität post hoc kein tatsächlich gemessener Baseline-Wert berücksichtigt, sondern ein fiktiver Baseline-Wert von 1 IE/dl imputiert. Dieses bedeutet letztlich, dass von den jeweiligen nachbeobachteten Werten (bspw. von der primären Endpunkt-Auswertung zu den Wochen 49–52) 1 IE/dl subtrahiert wird (vgl. [12]). Der pU beschreibt, dass die gemessenen Baseline-Werte im Mittel deutlich oberhalb von 1 IE/dl liegen (Einschlusskriterium < 1 IE/dl) und begründet das Post-hoc-Vorgehen damit, dass die Baseline-Werte wahrscheinlich durch FVIII-Gaben verzerrt seien.

PROs (EQ-5D-5L-VAS und Haemo-QoL-A)

Die PRO-Endpunkte werden gemäß SAP bis zum Datenschnitt deskriptiv zusammengefasst und anhand eines zweiseitigen t-Tests hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline untersucht. Der Haemo-QoL-A (Gesamtscore und Subskalenscores) soll gemäß SAP anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) untersucht werden. Dieses soll gemäß Präspezifizierung als einzigen Faktor die Visite (Baseline, Woche 4, Woche 12, Woche 26 und Woche 52) berücksichtigen und eine unstrukturierte Kovarianzmatrix nutzen. Post hoc wurde Woche 104 als Faktorausprägung aufgenommen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu Baseline, Woche 52 und Woche 104 dargestellt.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Der Umgang mit fehlenden Werten zu den Endpunkten „FVIII-Aktivität“ und „Unerwünschte Ereignisse“ liegt vor und ist im Folgenden beschrieben. Es konnten keine Präspezifizierungen zum Umgang mit fehlenden Werten bei den anderen Endpunkten („Blutungsereignisse“ und PROs) identifiziert werden. Es wird jedoch allgemein beschrieben, dass im Falle eines Studienabbruchs keine Imputation fehlender Werte erfolgt, sondern der jeweilige Patient gebeten werden soll eine Early Termination Visite durchzuführen, deren Daten in die jeweiligen Auswertungen eingehen sollen (s. Tabelle 6). Post hoc werden im Rahmen der Ergebnisse der AR von Blutungsereignissen (s. Tabellen 11 und 12) etwaige Imputationen bei fehlenden AR nach Baseline beschrieben. Diese Angabe erscheint inhaltlich nicht nachvollziehbar, da bei einer AR Zählzeiten (auch wenn diese null Mal „gezählt“ werden) bei kürzerer Beobachtungszeit (als 1 Jahr) auf ein Jahr extrapoliert werden, d. h. bereits eine Art Imputation fehlender Daten (Beobachtungszeit) stattfindet. Eine ausbleibende AR von Blutungsereignissen scheint somit nur bei einer gänzlich fehlenden Beobachtungszeit möglich. Dieses ist vorliegend für keinen der Patienten der ITT-Population (Definition gemäß pU) gegeben (s. Tabelle 7).

FVIII-Aktivität

FVIII-Aktivitätslevel unter dem unteren Bestimmungslevel (LLOQ) sollen als 0 IE/dl imputiert werden.

Sicherheit

Gänzlich oder teilweise fehlende Werte bei Begleitmedikationen oder UE werden so imputiert, dass der längste mögliche Zeitraum darauf folgt.

Subgruppenanalysen

Prä-spezifizierte Subgruppenanalysen für den primären und die sekundären Endpunkte sind:

- Alter (≥ 18 bis < 30 vs. ≥ 30 bis < 50 vs. ≥ 50 Jahre).
- Ethnische Herkunft (asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. weiß vs. andere).
- Blutende Gelenke zu Studienbeginn (ja vs. nein).
- Region (Europa/Mittlerer Osten vs. Nordamerika vs. Südamerika vs. Afrika vs. Australien vs. Ostasien; gemäß SAP-Version 3 (17.12.2020)).

Da für die geplanten Subgruppenanalysen keine Auswertungen zum Datenschnitt von November 2021 identifiziert werden konnten, welche Hinweise auf Effektmodifikationen liefern könnten (wie z. B. (statistisch) signifikante unterschiedliche Effekte in Subgruppen oder unterschiedliche Effekte bspw. anhand von Forest Plots), werden die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Analysezeiträume

Anders als in der Studie BMN 270-301 liegen in der Fachinformation keine Vorgaben zu einer obligatorischen temporären Fortsetzung einer bestehenden FVIII-Prophylaxe nach ValRox-Infusion vor [5]. Analysen zum gesamten Nachbeobachtungszeitraum ab der ValRox-Infusion wären wünschenswert.

Blutungsereignisse

Aus der AR-Berechnungsformel geht hervor, dass die beobachteten Blutungsereignisse auf 1 Jahr standardisiert werden. Bei etwaigem früherem Beobachtungsende (d. h. vor Abschluss von etwa 365 Nachbeobachtungstagen) werden die bereits vorliegenden Daten auf 1 Jahr extrapoliert. Die Eignung dieses Vorgehens mit fehlenden Werten (bei früherem Beobachtungsende) setzt die Annahme voraus, dass die endpunktspezifischen Blutungsereignisse durchgehend eine gleichbleibende oder hinreichend ähnliche Auftretenswahrscheinlichkeit bzw. -häufigkeit aufweisen und unabhängig von der Beobachtungszeit sind. Etwaige saisonale Einflüsse müssen ausgeschlossen werden. Bei einer Beobachtungsdauer länger als 1 Jahr kann dieses bei variierenden Nachbeobachtungszeiten einem einfacheren Vergleich der Ergebnisse dienen.

Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine direkte Auswertung anhand von AR bei größeren Unterschieden der Ereignisraten zwischen den Patienten und bei zeitbedingten Veränderungen der Ereignisraten während der Nachbeobachtungszeit methodisch nicht angemessen sein kann [1]. So wird im Anwendungsgebiet Hämophilie zu Häufigkeitsverteilungen von Blutungsereignissen häufig eine rechts-schiefe Verteilung mit einem hohen Anteil von keinen Ereignissen und einem Median, der geringer ist als der Mittelwert, berichtet [16]. Außerdem liegen in diesem Anwendungsgebiet Hinweise auf saisonale Unterschiede vor, sodass bspw. tendenziell Blutungsereignisse im Sommer häufiger berichtet werden als im Winter [16]. In solchen Fällen können modellbasierte Schätzungen der AR, wie z. B. auf Grundlage einer negativen Binomialverteilung oder auf Basis eines zero-inflated negativen Binomialmodells, eine adäquatere Auswertungsvariante darstellen [1,16]. In den vorliegenden Ergebnissen zeigen sich Hinweise auf eine solche Datensituation zu Blutungsereignissen (bspw. hoher Anteil von keinen Blutungsereignissen), weshalb die modellgestützten Ergebnisse – falls vorliegend – als bevorzugt bewertet werden. Da nicht zu allen Endpunkten zu Blutungsereignissen modellgestützte Auswertungsergebnisse vorliegen, werden die deskriptiven Ergebnisse (d. h. Lageparameter) zusätzlich dargestellt.

Der FVIII-Prophylaxe-Zeitraum soll 4 Wochen nach der ValRox-Infusion enden, d. h. zum vom pU antizipierten Wirkeintritt von ValRox. Dieser Zeitraum wird als zu kurz angesehen, um anhand einer Extrapolation der Daten auf 1 Jahr verlässliche Ergebnisse liefern zu können, als auch scheint die Annahme einer gleichbleibenden Auftretenswahrscheinlichkeit von Blutungsereignissen nicht sichergestellt. Demnach werden für den Zeitraum der Prophylaxe keine AR dargestellt. Für den Analysezeitraum Post-Prophylaxe erfolgt eine Darstellung der AR.

FVIII-Aktivität

Das beschriebene Post-hoc-Vorgehen im Rahmen der primären Auswertung des primären Endpunkts wird kritisch gesehen. Deshalb werden bei der ergänzenden Ergebnisdarstellung im Rahmen der Nutzenbewertung nur die tatsächlichen gemessenen Werte zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten dargestellt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie BMN 270-301 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

2.6 Indirekte Vergleiche

2.6.1 Intra-individueller Vergleich (Vorher-Nachher-Vergleich)

Intra-individuelle Vergleiche gehen aufgrund potentieller zeitbedingter und saisonaler Schwankungen von Effektmodifikatoren bei den Patienten i. d. R. mit einem hohen Verzerrungspotential einher, da diese etwaigen Schwankungen nicht durch ein Parallelgruppendesign kontrolliert werden. Im Rahmen der Studie BMN 270-301 wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich hinsichtlich Blutungsereignissen und dem Verbrauch von FVIII-Ersatztherapien unter FVIII-Prophylaxe („vorher“) und nach der ValRox-Infusion („nachher“) anhand von AR geplant. Der Vorher-Nachher-Vergleich wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Maßgeblich hierfür sind ungleiche Erhebungsbedingungen zwischen vorher erhobenen Daten im Vergleich zu den in der Interventionsstudie BMN 270-301 erhobenen Daten.

Hintergrund

Patienten aus der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BMN 270-902 konnten nach ≥ 6 -monatiger Studienteilnahme in die pivotale interventionelle Studie BMN 270-301 übergehen, sofern sie die Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Studie erfüllten. Gemäß Einschlusskriterien der Beobachtungsstudie müssen alle Patienten über ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss eine FVIII-Prophylaxe erhalten haben und es müssen Blutungsereignisse sowie die benötigten FVIII-Produkte während der vorausgegangenen 6 Monate dokumentiert sein. Zu Patienten aus der Beobachtungsstudie liegen demnach retrospektiv erhobene Daten (vor Einschluss) und prospektiv erhobene Daten (während der Beobachtungsstudie) vor. Es wurden insgesamt 292 Patienten in die Studie BMN 270-902 eingeschlossen, wovon 213 Patienten das Einschlusskriterium der Interventionsstudie BMN 270-301 bezüglich der AAV5-Tab-Negativität erfüllten. Von diesen 213 Patienten haben 196 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 32 Wochen mindestens 6 Monate der Beobachtungsstudie abgeschlossen. Davon wurden 117 in die Interventionsstudie BMN 270-301 aufgenommen (Patientenfluss zum Übergang unklar), wovon wiederum 112 Patienten (Rollover-Population) behandelt wurden. Für den Teilnahmezeitraum der Rollover-Population an der Beobachtungsstudie (≥ 6 Monate) wurden die Daten demnach prospektiv erhoben. Für weitere 6 Monate vor Einschluss in die Beobachtungsstudie liegen für die Rollover-Population retrospektiv erhobene Daten vor. Für Patienten, die direkt in die Studie BMN 270-301 eingeschlossen wurden ($n = 22$), liegen ausschließlich retrospektiv erhobene Daten vor.

Für die Ablehnung des Vorher-Nachher-Vergleichs sind u. a. folgende Gründe relevant:

- Es liegen ungleiche Erhebungsarten zwischen den vorher erhobenen Daten im Vergleich zu den in der Interventionsstudie BMN 270-301 erhobenen Daten vor. Zu 22 Patienten der pivotalen Studie liegen rein retrospektiv erhobene Daten vor und zu 112 Patienten liegt eine Mischung aus retrospektiv und prospektiv erhobenen Daten vor. Dieses schränkt die Reliabilität und Validität der Vorher-Erhebungen ein. Der retrospektiv erhobene Datenanteil wird im Vergleich zu den prospektiven Daten der Interventionsstudie als nicht vergleichbar eingeschätzt. Es kann zudem nicht beurteilt werden, ob gewährleistet ist, dass die gleichen Bedingungen für einen adäquaten Einsatz einer Prophylaxe/ Therapie vor der Interventionsstudie im Vergleich zur Beobachtungszeit nach Studienbeginn vorliegen.
 - Letztere Unklarheit gilt auch für den prospektiv erhobenen Anteil der Daten der Rollover-Population während der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie. Diese Daten scheinen zudem nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa 1 Jahr erhoben worden zu sein (s. Tabelle 8), sodass unter dieser Prämisse bei einer Annualisierung der rein prospektiven Daten Verzerrungen aufgrund von Extrapolationen (bzw. linearen

Imputationen) nicht ausgeschlossen werden können (vgl. Kapitel 2.4 zur Extrapolation von Blutungsereignissen bei frühzeitigem Beobachtungsende).

- Der Patientenfluss ist unklar und es kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da nur etwa 60 % (n = 117) der potentiell übergangsberechtigten Patienten in die pivotale Studie übergingen. Während zudem innerhalb des einarmigen Studienanteils die ITT-Definition des pU (d. h. alle mit ValRox behandelten Patienten) weniger kritisch bewertet wird, sollte im Vorher-Nachher-Vergleich die allgemein geläufige ITT-Population berücksichtigt werden, d. h. insgesamt 144 Patienten bzw. 117 in der Rollover-Population und 27 im Direkteinschluss.
- Es liegen keinerlei vergleichende Sicherheitsanalysen sowie zu PROs (Morbidität und Lebensqualität) im Rahmen des Vorher-Nachher-Vergleichs vor. Sicherheitsdaten wurden für den prospektiven Anteil der Beobachtungsstudie für die Rollover-Population erfasst. PROs wurden im Rahmen der Beobachtungsstudie ausschließlich zu Baseline erhoben.
- Die Erhebungsvorgehen zu Blutungsereignissen sind sowohl vor der ValRox-Infusion als auch in der Interventionsstudie BMN 270-301 in relevanten Aspekten unklar (vgl. Kapitel 2.3.2). Insbesondere ist unklar, inwiefern behandelte Blutungsereignisse unter der FVIII-Prophylaxe vor der Interventionsstudie spezifiziert waren und ob bzw. inwiefern zwischen FVIII-Prophylaxeanwendungen und -Bedarfsbehandlungen unterschieden wurde, um behandelte Blutungen zu erfassen.
- Unabhängig von den genannten methodischen Limitationen des Vorher-Nachher-Vergleichs liegen keine adäquaten Auswertungen und Auswertungszeiträume für die Vorher-Nachher-Vergleiche vor, um bspw. die Größe eines potentiellen Wahrscheinlichkeitsverhältnisses zu bestimmen. Die Wahrscheinlichkeit keine Blutungsereignisse aufzuweisen, ist in den berichteten Auswertungsergebnissen des Vorher-Nachher-Vergleichs für die 134 Patienten nach der ValRox-Infusion im Zeitraum der Post-Prophylaxe (bis zu Woche 52) etwa 1,8- bis 2,6-mal so hoch gegenüber zur Erhebung vor Studieneinschluss. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Wahrscheinlichkeitsverhältnisse auf den methodischen Limitationen des Vorher-Nachher-Vergleichs sowie inadäquaten Auswertungen bzw. Auswertungszeiträumen beruhen und allein durch Verzerrungen zustande kommen.

2.6.2 Indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen

In Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung beschreibt der pU einen indirekten Vergleich, bei dem die Rollover-Population der Studie BMN 270-301 mit jenen Patienten, die aus BMN 270-901 nicht in die pivotale Studie aufgenommen wurden, hinsichtlich der Blutungsereignisse verglichen werden [17]. In einem weiteren indirekten Vergleich wird gemäß pU auf aggregierter Ebene eine Analysepopulation (modifizierte ITT) der pivotalen Studie mit den Ausgangsmerkmalen der HAVEN 3-Gruppe D verglichen.

Die beiden vom pU beschriebenen indirekten Vergleiche werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht ausreichend Informationen vorliegen, um eine adäquate methodische Bewertung im Rahmen einer Nutzenbewertung zu ermöglichen. Bei den vom pU im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Beschreibungen der indirekten Vergleiche fehlen grundlegende Informationen, u. a. zu Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenfluss, Vergleichbarkeit der Studienpopulation hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika, Endpunkt-Operationalisierungen, Confounder-Auswahl sowie der angewendeten statistischen Methodik. Zudem konnten keine Unterlagen in Form eines Studienprotokolls, SAP und/oder Ergebnisberichts identifiziert werden, die eine methodische Bewertung ermöglichen würden.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie BMN 270-301 (Populationen: Alle eingeschlossenen Patienten, Rollover, Direkteinschluss, ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Allgemeine Angaben	Behandlungs- unabhängiger Rollover N = 117	Behandlungs- unabhängiger Direkt- einschluss N = 27	Gesamt N = 144
Alle eingeschlossenen Patienten			
Theoretische ITT-Population ¹⁾ , n (%)	117 (100)	27 (100)	144 (100)
Intervention nicht erhalten, n (%)	5 (4,3)	5 (18,5)	10 (6,9)
Aufgrund von:			
Entzug der Einverständniserklärung	2 (1,7)	3 (11,1)	5 (3,5)
Anderer Grund	3 (2,6)	2 (7,4)	5 (3,5)
ITT-Population gemäß pU ¹⁾ , n (%)	112 (95,7)	22 (81,5)	134 (93,1)
ITT-Population¹⁾²⁾	Rollover N = 112	Direkt- einschluss N = 22	ITT¹⁾ N = 134
In der Studie verbleibend, n (%)	111 (99,1)	21 (95,5)	132 (98,5)
Woche 104 abgeschlossen, n (%)	101 (90,2)	21 (95,5)	122 (91,0)
Studienabbruch, n (%)	1 (0,9)	1 (4,5)	2 (1,5)
Aufgrund von:			
Tod	1 (0,9)	0	1 (0,7)
Lost to Follow-up	0	1 (4,5)	1 (0,7)
<i>Mediane Beobachtungsdauer nach ValRox-Infusion</i> Wochen (min; max)	110,2 (95,4; 148,3)	173,3 (66,1; 197,4)	110,9 (66,1; 197,4)
<i>Beobachtungsdauer nach ValRox-Infusion, n (%)</i>			
≥ 52 bis < 104 Wochen	11 (9,8)	1 (4,5)	12 (9,0)
≥ 104 bis < 156 Wochen	101 (90,2)	5 (22,7)	106 (79,1)
≥ 156 Wochen	0	16 (72,7)	16 (11,9)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; es ist zu berücksichtigen, dass der pU alle mit ValRox behandelten Patienten als „ITT-Population“ definiert. Dieses erscheint sprachlich nicht sachgemäß.

²⁾ Prozentangaben beziehen sich im Folgenden der Tabelle auf die ITT-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

Anhand der in der Studie BMN 270-301 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie BMN 270-301 (Populationen: Rollover, Direkteinschluss, ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Charakterisierung der Studienpopulation	Rollover N = 112	Direkt- einschluss N = 22	ITT¹⁾ N = 134
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	31,8 (10,6) 30 (19; 70)	30,9 (8,7) 29,5 (18; 52)	31,7 (10,3) 30 (18; 70)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≥ 18 bis < 30 Jahre 30 bis < 50 Jahre ≥ 50 Jahre ≥ 65 Jahre	54 (48,2) 46 (41,1) 12 (10,7) 1 (0,9)	11 (50,0) 10 (45,5) 1 (4,5) 0	65 (48,5) 56 (41,8) 13 (9,7) 1 (0,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich	112 (100)	22 (100)	134 (100)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> asiatisch afrikanisch einheimischer Hawaiianer / anderer Pazifik-Insulaner europäisch Angabe fehlend	17 (15,2) 14 (12,5) 1 (0,9) 78 (69,6) 2 (1,8)	2 (9,1) 1 (4,5) 0 18 (81,8) 1 (4,5)	19 (14,2) 15 (11,2) 1 (0,7) 96 (71,6) 3 (2,2)
<i>Zeit seit Hämophilie-A-Diagnose in Jahren, MW (SD)</i>	29,9 (8,9)	31,1 (9,2)	30,1 (8,9)
<i>Patienten mit Zielgelenk²⁾, n (%)</i> 0 1 2 3 > 3	82 (73,2) 13 (11,6) 9 (8,0) 6 (5,4) 2 (1,8)	15 (68,2) 4 (18,2) 0 2 (9,1) 1 (4,5)	97 (72,4) 17 (12,7) 9 (6,7) 8 (6,0) 3 (2,2)
<i>Patienten mit ≥ 1 Zielgelenk, n (%)</i>	30 (26,8)	7 (31,8)	37 (27,6)
<i>Lokalisation des Zielgelenks²⁾, n (%)</i> Knöchel Knie Ellbogen Schulter Hüfte	17 (56,7) 6 (20,0) 20 (66,7) 2 (6,7) 1 (3,3)	6 (85,7) 2 (28,6) 2 (28,6) 0 0	23 (62,2) 8 (21,6) 22 (59,5) 2 (5,4) 1 (2,7)
<i>FVIII-Aktivität (IE/dl)³⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	13,0 (23,7) 1,8 (0; 67,1)	10,16 (16,7) 3,2 (0; 178,0)	12,5 (22,7) 3,2 (0; 178,0)
<i>FVIII-Genotyp, n (%)</i> Intron-22-Inversion Keine Intron-22-Inversion Angabe fehlend	49 (43,8) 60 (53,6) 3 (2,7)	8 (36,4) 13 (59,1) 1 (4,5)	57 (42,5) 73 (54,5) 4 (3,0)
Medizinische Vorgeschichte			
<i>Dauer der Vorbeobachtung (6-Monats-Baseline)⁴⁾⁵⁾⁶⁾, Wochen</i> MW (SD) Median (min; max)	36,4 (9,4) 32,8 (26,1; 67,8)	56,6 (1,5) ⁶⁾ 56,6 ⁶⁾ (53,9; 59,5) ⁶⁾	39,8 (11,4) 37,1 (26,1; 67,8)

Studie BMN 270-301 Charakterisierung der Studienpopulation	Rollover N = 112	Direkt- einschluss N = 22	ITT¹⁾ N = 134
<i>Dauer der Vorbeobachtung (12-Monats-Baseline)⁴⁾⁷⁾, Wochen</i> MW (SD) Median (min; max)	62,5 (9,4) 58,9 (52,1; 93,9)	56,6 (1,5) 56,6 (53,9; 59,5)	61,5 (8,9) 57,7 (52,1; 93,9)
<i>Art der FVIII-Behandlung für Hämophilie A, n (%)</i> Prophylaxe, n (%)	112 (100)	22 (100)	134 (100)
<i>Nachweis von FVIII-Hemmkörpern, n (%)</i> ja nein	1 (0,9) 111 (99,1)	0 22 (100)	1 (0,7) 133 (99,3)
<i>Jährlicher Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien (Infusionen/Jahr) im Vorjahr, MW (SD)</i> 6-Monats-Baseline ⁵⁾⁶⁾ 12-Monats-Baseline ⁷⁾	135,9 (52,0) 133,8 (47,7)	146,1 (78,9) ⁶⁾ 146,1 (78,9)	137,6 (57,0) 135,8 (53,9)
<i>AR „Alle Blutungen“ vor BMN 270-301⁷⁾, n (%)</i> 0/Jahr > 0 bis 4/Jahr > 4 bis 10/Jahr > 10/Jahr	22 (19,6) 42 (37,5) 32 (28,6) 16 (14,3)	7 (31,8) 9 (40,9) 1 (4,5) 5 (22,7)	29 (21,6) 51 (38,1) 33 (24,6) 21 (15,7)
<i>AR „Behandelte Blutungen“ vor BMN 270-301⁷⁾, n (%)</i> 0/Jahr > 0 bis 4/Jahr > 4 bis 10/Jahr > 10/Jahr	24 (21,4) 42 (37,5) 31 (27,7) 15 (13,4)	7 (31,8) 9 (40,9) 1 (4,5) 5 (22,7)	31 (23,1) 51 (38,1) 32 (23,9) 20 (14,9)
Arthropathie, n (%)	21 (18,8)	2 (9,1)	23 (17,2)
Hämophile Arthropathie, n (%)	46 (41,1)	11 (50,0)	57 (42,5)
Lebererkrankungs-Historie, n (%)	7 (6,3)	2 (9,1)	9 (6,7)
Hepatitis-B-Historie, n (%)	17 (15,2)	3 (13,6)	20 (14,9)
Hepatitis-C-Historie, n (%)	33 (29,5)	8 (36,4)	41 (30,6)
HIV-Historie, n (%)	0	2 (9,1)	2 (1,5)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ In den Studienunterlagen konnte keine Definition für Zielgelenke identifiziert werden. Gemäß Modul 4 sind „Zielgelenke“ definiert als Problemgelenke, welche eines der folgenden Symptome aufweisen: Chronische Gelenkschmerzen, chronische Synovitis, hämophile Arthropathie, Bewegungseinschränkung oder wiederkehrende Blutungen.

³⁾ Messung anhand chromogenen Assay und gemäß pU unter FVIII-Prophylaxe.

⁴⁾ Eigenberechnung: Im Original liegen die Werte in Monaten vor. Für einen besseren Vergleich mit anderen Nachbeobachtungsangaben wurden diese anhand des Faktors 4,345 in Wochen umgewandelt.

⁵⁾ Die 6-Monats-Baseline-Periode beginnt für die Rollover-Patienten am ersten Studientag der Beobachtungsstudie BMN 270-902 bis vor der ValRox-Infusion in der Studie BMN 270-301 (d. h. ≥ 6 Monate).

⁶⁾ Es ist zu beachten, dass für das 6-Monats-Baseline der Population unter Direkteinschluss die gleichen Werte wie für das 12-Monats-Baseline angegeben werden.

⁷⁾ Der Erhebungszeitraum umfasst bei der Rollover-Population ≥ 6 Monate vor dem ersten Studientag der Studie BMN 270-902 (retrospektiv), folgend ≥ 6 Monate in der Studie BMN 270-902 (prospektiv) bis zur Studienmedikationsgabe in der Studie BMN 270-301 (≥ 12 Monate). Für die direkt eingeschlossenen Patienten wurden die Daten für die Studie BMN 270-301 ausschließlich retrospektiv für mindestens 12 Monate vor Studienmedikationsgabe erhoben.

Abkürzungen: AR: Annualisierte Rate; FVIII: Faktor VIII; IE: Internationale Einheit; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

Begleitmedikation während der Nachbeobachtungszeit bzw. Folgetherapien

Angaben zur Begleitmedikation während der Nachbeobachtungszeit bzw. zu Folgetherapien können Tabelle 9 entnommen werden.

Von insgesamt 6 Patienten (ITT), welche die FVIII-Prophylaxe nach der ValRox-Infusion wieder aufgenommen haben, stammen 4 Patienten aus der Rollover-Population ($\approx 4\%$ von $n = 112$) und 2 aus der direkt eingeschlossenen Population ($\approx 9\%$ von $n = 22$). Etwa 61% aus der Rollover-Population und etwa 32% aus der direkt eingeschlossenen Population wurden während der Post-Prophylaxe nicht mit FVIII-Ersatztherapien behandelt. Bezüglich der ITT-Population zeigt sich, dass 9 Patienten ($\approx 7\%$) über die geplante Prophylaxe-Dauer von 4 Wochen mit FVIII-Ersatztherapien hinaus behandelt wurden. Während der Post-Prophylaxe wurden im Median pro Jahr keine Ersatztherapie (min; max: 0; 60) in der Rollover-Population und 0,9 Ersatztherapien (min; max: 0; 44) in der direkt eingeschlossenen Population angewendet.

Alle Patienten wurden nach der ValRox-Infusion mit Blutkoagulationsfaktoren und mindestens 117 Patienten ($\approx 87\%$) wurden mit Glukokortikoiden behandelt. Die gemäß Protokoll spezifizierte und durchgeführte Begleitmedikationsanwendung von Kortikosteroiden für erhöhte ALT-Werte ist in Tabelle 9 dargestellt.

*Tabelle 9: Begleitmedikation während der Nachbeobachtungszeit bzw. Folgetherapien;
Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)*

Studie BMN 270-301	ITT¹⁾
Begleitmedikation während der Nachbeobachtungszeit bzw. Folgetherapien	N = 134
FVIII-Ersatztherapie	
Patienten, welche die FVIII-Prophylaxe nach der ValRox-Infusion wieder aufgenommen haben ²⁾ , n (%)	6 (4,5)
Post-Prophylaxe³⁾	
AR FVIII-Ersatztherapien pro Patient (Infusionen/Jahr)	
n (%)	134 (100)
MW (SD)	3,0 (9,0)
Median (min; max)	0 (0; 60)
<i>Patienten ohne FVIII-Behandlung, n (%)</i>	
Ab Woche 5 nach der Studienmedikationsgabe	66 (49,3)
Post-Prophylaxe ³⁾	75 (56,0)
Begleitmedikationsanwendung von Kortikosteroiden für erhöhte ALT-Werte gemäß Protokoll	
Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, n (%)	106 (79,1 %)
<i>Anzahl der Kortikosteroidbehandlungskurse pro Patient⁴⁾</i>	
n (%)	106 (79,1)
MW (SD)	2,1 (1,1)
Median (min; max)	2,0 (1; 6)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Definiert als Patienten, welche die FVIII-Prophylaxe mindestens 5 Wochen nach der ValRox-Infusion wieder aufgenommen haben oder eine Behandlung mit Emicizumab starteten.

³⁾ Der „Post-Prophylaxe“-Zeitraum ist definiert von Woche 5 nach der Studienmedikationsgabe (Studientag 33) oder vom Zeitpunkt 3 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat) bis zur letzten Visite vor dem Datenschnitt.

⁴⁾ Basierend auf der Gesamtzahl aller Patienten mit diesbezüglicher Kortikosteroidbehandlung.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AR: Annualisierte Rate; FVIII: Faktor VIII; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

3.2 Mortalität

In der Studie BMN 270-301 wurde bis zum Datenschnitt vom 15.11.2021 insgesamt ein Todesfall berichtet, der in der Rollover-Population auftrat.

3.3 Morbidität

Blutungsereignisse

In Tabelle 10 ist die jeweilige Nachbeobachtungsdauer für Blutungsereignisse für die Populationen Rollover, Direkteinschluss und ITT jeweils während der Prophylaxe und Post-Prophylaxe dargestellt. Ergebnisse zur Rollover- und Direkteinschluss-Population werden in den weiteren Ergebnisdarstellungen bei potentieller Relevanz narrativ beschrieben.

Insgesamt sollte bei der Interpretation der Ergebnisse zu Blutungsereignissen (s. Tabellen 11 und 12) berücksichtigt werden, dass in jeglicher dargestellten Operationalisierungsform während der Post-Prophylaxe < 40 % der Patienten keine Blutungsereignisse aufweisen (Spanne: 40,35–96,3 %). Gleichzeitig gibt es Patienten, die im Maximum bspw. 17,3 Blutungen pro Jahr (aufweisen. Diese Umstände sowie Unterschiede zwischen Median und Mittelwert deuten darauf hin, dass eine modellbasierte Auswertung anhand eines negativen Binomialmodells oder eines zero-inflated negativen Binomialmodells adäquatere Ergebnisse liefern könnte, als eine rein deskriptive Auswertung von annualisierten Raten (s. Kapitel 2.4 und [1,16]).

*Tabelle 10: Nachbeobachtungsdauer für Blutungsereignisse; Studie BMN 270-301
(Populationen: Rollover, Direkteinschluss, ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)*

Studie BMN 270-301 Nachbeobachtungsdauer für Blutungsereignisse	Rollover N = 112	Direkt- einschluss N = 22	ITT¹⁾ N = 134
Prophylaxe²⁾ <i>Nachbeobachtung für Blutungsereignisse (Wochen)</i>			
MW (SD)	4,83 (1,28)	5,19 (1,8)	4,89 (1,38)
Median	4,57	4,57	4,57
(min; max)	(4,57; 17,00)	(4,57; 11,14)	(4,57; 17,00)
Post-Prophylaxe³⁾ <i>Nachbeobachtung für Blutungsereignisse (Wochen)</i>			
MW (SD)	108,8 (10,4)	160,9 (25,9)	117,4 (23,9)
Median (min; max)	105,6 (91; 143)	168,7 (62; 193)	105,9 (62; 193)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Das Ende des „Prophylaxe“-Zeitraums ist Studientag 32 oder 2 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat).

³⁾ Der „Post-Prophylaxe“-Zeitraum ist definiert von Woche 5 nach der ValRox-Infusion (Studientag 33) oder vom Zeitpunkt 3 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat) bis zur letzten Visite vor dem Datenschnitt.

Abkürzungen: FVIII: Faktor VIII; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

In Tabelle 11 sind Ergebnisse zum Endpunkt „Alle Blutungen“ für alle behandelten Patienten dargestellt. Es liegen weder präspezifizierte Modellauswertungen auf Basis einer negativen Binomialverteilung noch post hoc bei behandelten Blutungsereignissen durchgeführte Modellauswertungen vor. Die Rollover-Population (n = 112) weist bis zum Datenschnitt im Median 0,49 Blutungen pro Jahr (min; max: 0; 17,3) mit einem Interquartilsabstand von 0 bis 1,24 auf. 47 Patienten (≈ 42 %) der Rollover-Population weisen bis dahin keine Blutungen auf. Die direkt

eingeschlossenen Patienten (n = 22) weisen bis zum Datenschnitt im Median 1,32 Blutungen pro Jahr (min; max: 0; 16,1) mit einem Interquartilsabstand von 0 bis 2,21 auf. 7 Patienten ($\approx 32\%$) der direkt eingeschlossenen Patienten weisen bis dahin keine Blutungen auf.

Tabelle 11: Alle Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Alle Blutungen	ITT¹⁾ N = 134
Prophylaxe²⁾	
<i>Alle Blutungen (Anzahl)</i>	
MW (SD)	0,3 (0,6)
Median (min; max)	0 (0; 3)
P25; P75	0; 0
Patienten mit keiner Blutung, n (%)	104 (77,6)
Post-Prophylaxe³⁾	
<i>Alle Blutungen (Anzahl)</i>	
MW (SD)	3,2 (6,8)
Median (min; max)	1 (0, 53)
P25; P75	0, 4
Patienten mit keiner Blutung, n (%)	54 (40,3)
Patienten mit 1–3 Blutungen, n (%)	k. A.
Patienten mit 3–10 Blutungen, n (%)	k. A.
Patienten mit > 3 Blutungen, n (%)	k. A.
Patienten mit > 10 Blutungen, n (%)	k. A.
<i>AR Alle Blutungen (Anzahl/Jahr)</i>	
Negatives Binomialmodell	k. A.
Zero-inflated Binomialmodell	k. A.
Deskriptiv	
MW (SD)	1,38 (2,73)
Median (min; max)	0,49 (0; 17,3)
P25; P75	0; 1,51
Gelenkblutungen	k. A.
Blutungen im Zielgelenk	k. A.
Spontanblutungen	k. A.
Blutungen bedingt durch Trauma	k. A.

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Das Ende des „Prophylaxe“-Zeitraums ist Studientag 32 oder 2 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat).

³⁾ Der „Post-Prophylaxe“-Zeitraum ist definiert von Woche 5 nach der ValRox-Infusion (Studientag 33) oder vom Zeitpunkt 3 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat) bis zur letzten Visite vor dem Datenschnitt.

Abkürzungen: AR: Annualisierte Rate; FVIII: Faktor VIII; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; P25: 25. Perzentil; P75: 75. Perzentil; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec.

In Tabelle 12 sind Ergebnisse zum Endpunkt „Behandelte Blutungen“ für alle behandelten Patienten dargestellt. Die prä-spezifizierte geschätzte AR anhand des negativen Binomialmodells stimmt bei 0,85 behandelten Blutungen pro Jahr mit dem deskriptiven Mittelwert überein, während die Post-hoc-Auswertung anhand des zero-inflated negativen Binomialmodells eine numerisch niedrigere geschätzte AR von 0,51 aufweist, jedoch im Vergleich mit überschneidenden Konfidenzintervallen. Die Rollover-Population (n = 112) weist bis zum Datenschnitt eine

anhand des negativen Binomialmodells geschätzte AR von 0,75 (95%-KI: [0,41; 1,36]) auf, während diese bei den direkt eingeschlossenen Patienten (n = 22) bei 1,38 (95%-KI: [0,59; 3,24]) geschätzten Blutungen pro Jahr liegt. Auch die auf Basis des zero-inflated negativen Binomialmodells geschätzte AR der Rollover-Population (= 0,45 (95%-KI: [0,16; 0,73])) und der direkt eingeschlossenen Patienten (= 0,95 (95%-KI: [-0,16; 2,06])) überschneiden sich.

Tabelle 12: Behandelte Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Behandelte Blutungen	ITT ¹⁾ N = 134
Prophylaxe²⁾	
<i>Behandelte Blutungen³⁾ (Anzahl)</i>	
MW (SD)	0,2 (0,5)
Median (min; max)	0 (0,3)
P25; P75	0; 0
Patienten mit keiner behandelten Blutung, n (%)	113 (84,3)
Post-Prophylaxe⁴⁾	
<i>Behandelte Blutungen (Anzahl)</i>	
MW (SD)	2,0 (6,0)
Median (min; max)	0 (0; 42)
P25; P75	0; 1
Patienten mit keiner behandelten Blutung, n (%)	95 (70,9)
Patienten mit 1–3 behandelten Blutungen, n (%)	21 (15,7)
Patienten mit 3–10 behandelte Blutungen, n (%)	k. A.
Patienten mit > 3 behandelten Blutungen, n (%)	18 (13,4)
Patienten mit > 10 behandelte Blutungen, n (%)	k. A.
<i>AR Behandelte Blutungen (Anzahl/Jahr)</i>	
Negatives Binomialmodell ⁵⁾	
Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,85 [0,52; 1,41]
Zero-inflated Binomialmodell ⁵⁾⁶⁾	
Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,51 [0,24; 0,77]
Deskriptiv	
MW (SD)	0,85 (2,52)
Median (min; max)	0 (0,0; 17,3)
P25; P75	0; 0,49
<i>Behandelte Gelenkblutungen (Anzahl),</i>	
MW (SD)	1,12 (3,51)
Median (min; max)	0 (0; 25)
P25; P75	0; 0
Patienten mit keiner behandelten Gelenkblutung, n (%)	105 (78,4)
<i>AR Behandelte Gelenkblutungen⁷⁾ (Anzahl/Jahr)</i>	
MW (SD)	0,50 (1,66)
Median (min; max)	0 (0; 12,3)
P25; P75	0; 0

Studie BMN 270-301 Behandelte Blutungen	ITT¹⁾ N = 134
<i>Behandelte Blutungen im Zielgelenk (Anzahl)</i> MW (SD) Median (min; max) P25; P75 Patienten mit keiner behandelten Blutung im Zielgelenk, n (%)	0,10 (0,64) 0 (0; 6) 0,00, 0,00 129 (96,3)
<i>AR Behandelte Blutungen im Zielgelenk⁷⁾ (Anzahl/Jahr)</i> MW (SD) Median (min; max) P25; P75	0,05 (0,34) 0 (0,0, 3,2) 0; 0
<i>Behandelte Spontanblutungen (Anzahl)</i> MW (SD) Median (min; max) P25; P75 Patienten mit keiner behandelten Spontanblutung, n (%)	0,97 (3,75) 0 (0, 26) 0; 0 109 (81,3)
<i>AR Behandelte Spontanblutungen⁷⁾ (Anzahl/Jahr)</i> MW (SD) Median (min; max) P25; P75	0,42 (1,65) 0 (0,0, 12,8) 0; 0
<i>Behandelte Blutungen bedingt durch Trauma (Anzahl)</i> MW (SD) Median (min; max) P25; P75 Patienten mit keiner behandelten Blutung bedingt durch Trauma, n (%)	1,03 (2,84) 0 (0, 17) 0; 0 103 (76,9)
<i>AR Behandelte Blutungen bedingt durch Trauma⁷⁾ (Anzahl/Jahr)</i> MW (SD) Median (min; max) P25; P75	0,43 (1,18) 0 (0,0, 8,6) 0,00; 0,00

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Das Ende des „Prophylaxe“-Zeitraums ist Studientag 32 oder 2 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat).

³⁾ Für den vergleichsweise kurzen Zeitraum „Prophylaxe“ werden aufgrund des limitierten Informationsgehalts keine Untergruppierungen der behandelten Blutungsereignisse (bspw. Behandelte Gelenkblutungen) dargestellt.

⁴⁾ Der „Post-Prophylaxe“-Zeitraum ist definiert von Woche 5 nach der ValRox-Infusion (Studientag 33) oder vom Zeitpunkt 3 Tage nach dem Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat) bis zur letzten Visite vor dem Datenschnitt.

⁵⁾ Die geschätzten AR der behandelten Blutungsereignisse sowie die 95%-KI basieren auf einer negativen binomial Regression, welche die Anzahl der behandelten Blutungen im korrespondierenden Analysezeitraum (hier Post-Prophylaxe) mit der Dauer des Analysezeitraum im Offset modelliert (wiederholt within subject).

⁶⁾ Post-hoc-Auswertung

⁷⁾ Diesbezüglich liegen keine modellbasierten geschätzten AR vor.

Abkürzungen: AR: Annualisierte Rate; FVIII: Faktor VIII; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; P25: 25. Perzentil; P75: 75. Perzentil; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec.

EQ-5D-5L-VAS

Tabelle 13: Veränderung in der EQ-5D-5L-VAS; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 EQ-5D-5L-VAS ¹⁾	ITT ²⁾ N = 134
Baseline	
n (%) ³⁾	133 (99,3)
Median (min; max)	83 (30; 100)
MW (SD)	79,8 (15,8)
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾	131 (97,8)
Median (min; max)	3 (-44; 60)
MW [95%-KI]	4,5 [2,2, 6,8]
p-Wert ⁴⁾	0,0002
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾	129 (96,3)
Median (min; max)	1 (-35; 45)
MW [95%-KI]	3,4 [1,3, 5,4]
p-Wert ⁴⁾	0,002

¹⁾ Skala 0 und 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.

²⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population)

⁴⁾ P-Wert basierend auf einem 2-seitigen t-Test gegen 0.

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

3.4 Lebensqualität**Haemo-QoL-A**

Tabelle 14: Haemo-QoL-A Gesamt- und Domänenscores: Veränderung von Baseline bis Woche 52 und 104; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt vom 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Haemo-QoL-A ²⁾	ITT ¹⁾ N = 134
Gesamtscore	
Baseline	
n (%) ³⁾	131 (97,8)
LS Mean [95%-KI]	75,98 [73,28; 78,69]
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾	130 (97,0)
LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	6,36 [4,75; 7,97]; < 0,0001
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾	130 (97,0)
LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	6,94 [5,34; 8,55]; < 0,0001

Studie BMN 270-301 Haemo-QoL-A²⁾	ITT¹⁾ N = 134
Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“	
Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI]	134 (100) 70,26 [66,85; 73,67]
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 7,07 [4,89; 9,25]; < 0,0001
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 4,61 [2,42; 6,79]; < 0,0001
Domäne „Rollenfunktion“	
Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI]	133 (99,3) 78,33 [75,58; 81,08]
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 6,29 [4,42; 8,15]; < 0,0001
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 7,50 [5,64; 9,37]; < 0,0001
Domäne „Sorgen“	
Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI]	133 (99,3) 78,68 [75,09; 82,27]
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 5,82 [3,17; 8,47]; < 0,0001
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 7,16 [4,51; 9,81]; < 0,0001
Domäne „Konsequenzen von Blutungen“	
Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI]	134 (100) 73,78 [70,46; 77,11]
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 9,70 [7,46; 11,94]; < 0,0001
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 10,11 [7,87; 12,34]; < 0,0001

Studie BMN 270-301 Haemo-QoL-A²⁾	ITT¹⁾ N = 134
Domäne „Emotionale Auswirkungen“	
Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI]	133 (99,3) 78,28 [75,22; 81,33]
Woche 52	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 2,83 [0,20; 5,47]; 0,0350
Woche 104	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	131 (97,8) 3,15 [0,51; 5,78]; 0,0193
Domäne „Bedenken hinsichtlich der Behandlung“	
Baseline	
n (%) ³⁾ LS Mean [95%-KI]	131 (97,8) 76,68 [72,44; 80,93]
Woche 52	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	130 (97,0) 6,49 [3,65; 9,32]; < 0,0001
Woche 104	
n (%) ³⁾ LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	130 (97,0) 8,69 [5,85; 11,53]; < 0,0001

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Skala 0 und 100. Höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population).

⁴⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Visite (Woche 4, 12, 26, 52, 76, 104) als unabhängige Variable.

Abkürzungen: Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

3.5 Sicherheit

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	ITT¹⁾ N = 134 n (%)
UE	134 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	42 (31,3)
SUE	24 (17,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikationsgabe führte	0

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder mehr als 10 Patienten und $\geq 1\%$; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Unerwünschte Ereignisse MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	ITT¹⁾ N = 134 n (%)
Untersuchungen	121 (90,3)
ALT erhöht ²⁾	119 (88,8)
AST erhöht ²⁾	47 (35,1)
Gewicht erhöht	22 (16,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	17 (12,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	109 (81,3)
Erkrankungen der oberen Atemwege	33 (24,6)
Nasopharyngitis	29 (21,6)
Rhinitis	12 (9,0)
Follikulitis	11 (8,2)
Pustulöser Ausschlag	11 (8,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	94 (70,1)
Arthralgie	53 (39,6)
Rückenschmerzen	25 (18,7)
Myalgie	17 (12,7)
Schmerzen in den Extremitäten	16 (11,9)

Studie BMN 270-301 Unerwünschte Ereignisse MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	ITT¹⁾ N = 134 <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	89 (66,4)
Übelkeit	51 (38,1)
Diarrhö	28 (20,9)
Erbrechen	21 (15,7)
Dyspepsie	11 (8,2)
Unwohlsein im Unterleib	10 (7,5)
Schmerzen im Oberbauch	10 (7,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (54,5)
Fatigue	40 (29,9)
Fieber	31 (23,1)
Schmerzen	10 (7,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	73 (54,5)
Akne	36 (26,9)
Ausschlag	11 (8,2)
Erkrankungen des Nervensystems	72 (53,7)
Kopfschmerzen	55 (41,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (43,3)
Husten	24 (17,9)
Oropharyngeale Schmerzen	24 (17,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57 (42,5)
Muskelzerrung	13 (9,7)
Psychiatrische Erkrankungen	53 (39,6)
Insomnie	27 (20,1)
Ängste	11 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33 (24,6)
Augenerkrankungen	20 (14,9)
Endokrine Erkrankungen	19 (14,2)
Cushing-Syndrom	16 (11,9)
Gefäßerkrankungen	19 (14,2)
Bluthochdruck	16 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (10,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14 (10,4)
Herzerkrankungen	10 (7,5)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Hierbei handelt es sich um ein AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparovec.

Tabelle 17: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Schwere UE (Grad 3 oder höher) MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	ITT¹⁾ N = 134 n (%)
Untersuchungen	17 (12,7)
ALT erhöht ²⁾	11 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (5,2)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

²⁾ Hierbei handelt es sich um ein AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

Tabelle 18: SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind; Studie BMN 207-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 207-301 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	ITT¹⁾ N = 134 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,2)

¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

AESI sind in Tabelle 19 dargestellt. Dabei werden aufgrund umfangreicher Preferred Terms (n = 64), die nur bei einer sehr geringen Anzahl an Patienten auftraten (< 5 %), nur jene dargestellt, welche bei ≥ 5 % der Patienten auftraten. Preferred Terms, die bei < 5 % der Patienten auftraten, können Tabelle 4-108 in Modul 4A des pU entnommen werden. Zu den AESI-Kategorien „Thromboembolischer Ereignisse“ und „Entwicklung von Anti-FVIII-neutralisierenden Antikörpern“ berichteten keine Patienten AESI.

Tabelle 19: UE von besonderem Interesse (soweit nicht in Tabelle 16–18 aufgeführt: SOC-übergreifende UE-Auswertungen und seltene Kategorien bzw. PT, die bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind); Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 UE von besonderem Interesse¹⁾ AESI-Kategorie Preferred Term	ITT²⁾ N = 134 n (%)
ALT erhöht	Darstellung in Tabelle 16
ALT erhöht	
UE im Zusammenhang mit der Leberfunktion	119 (88,8)
ALT erhöht	Darstellung in Tabelle 16
AST erhöht	
Infusionsassoziierte Reaktionen	50 (37,3)
Übelkeit	19 (14,2)
Fatigue	10 (7,5)
Kopfschmerzen	8 (6,0)
Infusionsbedingte Reaktionen	12 (9,0)
Systemische Überempfindlichkeit	7 (5,2)

¹⁾ In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff "events of interest" bzw. „UE von Interesse“ verwendet.

²⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ITT: Intention-to-Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von ValRox

Die vorliegende Bewertung von Valoctocogen Roxaparvovec (ValRox) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ValRox als Monotherapie indiziert und die empfohlene Dosis beträgt 6×10^{13} vg/kg Körpergewicht, verabreicht in einer einzigen Dosis. [5]

ValRox erhielt durch die European Medicines Agency (EMA) eine bedingte Zulassung (Conditional Marketing Authorisation, CMA). Die CMA geht mit der Forderung nach den finalen Ergebnissen der pivotalen Studie BMN 270-301 nach 5 Jahren Nachbeobachtung und den finalen Ergebnissen der einarmigen Phase-III-Studie BMN 270-303 (geschätztes Studienende Januar 2027 [10]) zu Patienten mit schwerer Hämophilie A, die zusätzlich zur einmaligen Gentherapie eine prophylaktische Kortikosteroidtherapie erhalten, einher. Außerdem soll der pU gemäß EMA künftig Interimsdaten der Phase-I/II-Studie BMN 270-203 zu Patienten mit schwerer Hämophilie A, die nachweisbare Antikörper gegen AAV5 aufweisen [8], einreichen sowie Interimsdaten der Phase-I/II-Studie BMN 270-205 zu Patienten mit schwerer Hämophilie A, die im Vorjahr oder zu Studieneinschluss FVIII-Inhibitoren aufweisen [7], vorlegen. Zusätzlich ist der pU im Rahmen der Post-Zulassungsmaßnahmen (Post-Autorisation Measures) dazu verpflichtet langfristige Nachbeobachtungsdaten aus 3 Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von ValRox spätestens (in Abhängigkeit von der Studie) zu den Jahren 2038, 2042 bzw. 2044 einzureichen. [12]

Die Population der zur Nutzenbewertung herangezogenen pivotalen Studie BMN 270-301 entspricht weitestgehend der zugelassenen Zielpopulation. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Einschluss von Patienten mit einem FVIII-Aktivitätslevel von höchstens 1 IE/dl oder $< 1\%$ der Norm als definierendes Merkmal einer schweren Hämophilie A (s. [12]) auf der jeweiligen medizinischen Vorgeschichte des Patienten beruht und die Patienten zu Baseline im Mittel deutlich höhere gemessene FVIII-Aktivitätslevel von 12,5 IE/dl (SD: 22,7) aufweisen. Die FVIII-Aktivitätsmessungen sollten zwar mindestens 72 Stunden oder 5 Halbwertszeiten (der FVIII-Ersatztherapie) nach der letzten FVIII-Ersatztherapiegabe zur Bestimmung des Talspiegels erfolgen. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, ob und inwiefern die bei den Patienten gemessenen FVIII-Aktivitätslevel potentiell durch die vorausgegangene FVIII-Prophylaxe beeinflusst worden sind. Es wurden keine Frauen in die Studie BMN-270-301 eingeschlossen. Frauen (selten Betroffene) sind von der Indikation gemäß Fachinformation nicht explizit ausgeschlossen, jedoch wird ValRox bei Frauen im gebärfähigen Alter (Subgruppe von seltenen Betroffenen) nicht empfohlen, da keine Studiendaten für diese Population vorliegen [5,12]. Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass gemäß EMA die Daten für Patienten ab 60 Jahren sehr limitiert sind und keine Aussagen zum Sicherheitsprofil für diese Subpopulation zulassen [12]. So ist auch die Altersverteilung der behandelten Patienten in der Studie BMN 270-301 beschränkt, da in dieser nur etwa 10 % der Patienten mindestens 50 Jahre alt sind und nur 1 Patient mindestens 65 Jahre alt ist, welches die Aussagekraft zu Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population stark limitiert. Anders als in der Studie BMN 270-301 liegen in der Fachinformation keine Vorgaben zu einer obligatorischen temporären Fortsetzung einer bestehenden FVIII-Prophylaxe nach ValRox-Infusion vor [5].

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Studie BMN 270-301. Es wurden außerdem Unterlagen zu der Studie BMN 270-201 und ein Vorher-Nachher-Vergleich vorgelegt sowie Ergebnisse zweier indirekter Vergleiche beschrieben. Für die Nutzenbewertung werden diese nicht herangezogen. Die diesbezüglichen Hintergründe sind für den Vorher-Nachher-Vergleich und die indirekten Vergleiche in den Kapiteln 2.6.1 und 2.6.2 dargelegt. Bezüglich der Studie BMN 270-201 ist die Population mit zulassungskonformer Dosierung zu gering ($n = 7$), um relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung zu liefern.

Die noch laufende pivotalen unkontrollierte Phase-III-Studie BMN 270-301 umfasst 2 Kohorten von Patienten, die mit ValRox behandelt wurden: die Rollover-Population ($n = 112$) und die Population mit Direkteinschluss ($n = 22$). Der wesentliche Unterschied zwischen den Kohorten ist, dass Patienten in der Rollover-Population zuvor für mindestens 6 Monate an der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BMN 270-902 teilgenommen haben, während die anderen Patienten direkt, d. h. ohne vorherige Teilnahme an der Beobachtungsstudie, in die Studie BMN 270-301 eingeschlossen werden. Warum aus der Beobachtungsstudie BMN 270-902 von 196 Patienten, die potentiell für eine Aufnahme in die Studie BMN 270-301 in Frage kamen (d. h. ≥ 6 Monate Beobachtungsdauer in der Beobachtungsstudie und AAV5-Tab negativ), nur etwa 60 % ($n = 117$) in die pivotalen Studie übergangen, konnte nicht identifiziert werden (vgl. Kapitel 2.6.1 und Tabelle 7). Ein Selektionsbias ist somit nicht auszuschließen.

In der Nutzenbewertung werden überwiegend die zusammengefassten Ergebnisse aller behandelten Patienten (ITT gemäß pU) dargestellt und es wird nur an relevanten Stellen zwischen den Teilpopulationen (Rollover und Direkteinschluss) differenziert. Für Patienten erfolgt gemäß Studienplanung nach Einschluss in die Studie BMN 270-301 und den Baseline-Erhebungen eine einmalige Infusion mit ValRox mit zulassungskonformer Dosis. Es folgt eine erste Nachbeobachtungsphase (I) bis Woche 52 (primäre Analyse), auf die eine weitere Nachbeobachtungsphase (II) für bis zu 5 Jahre nach Studienmedikationsgabe folgt (s. Tabelle 6). Die Häufigkeit der Untersuchungen nimmt im Nachbeobachtungsverlauf innerhalb der Nachbeobachtungsphasen (I und II) und über die Phasen hinweg von wöchentlichen Visiten (bis Woche 36) zu Untersuchungen im 6-Wochen-Rhythmus (in den Jahren 3 bis 5) ab. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen (d. h. keine FVIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl zu Woche 52 aufweisen oder gemäß Prüfpersonal aufgrund von Gelenkblutungen nicht eine Unabhängigkeit von der FVIII-Prophylaxe beibehalten können), dürfen gemäß Prüfpersonal in den Jahren 2 bis 5 seltener, d. h. alle 12 Wochen und zu Jahresabschlussvisiten, erscheinen.

Es wurden keine Analysen zum gesamten Nachbeobachtungszeitraum, d. h. ab der ValRox-Infusion bis zum Datenschnitt, präspezifiziert und/oder vorgelegt. Diese wären wünschenswert gewesen. Der jeweilige Analysebeginn orientiert sich entweder an dem geplanten Ende der im Rahmen der Studie obligatorischen FVIII-Prophylaxe (alle Zeiträume ab Woche 5) oder dem tatsächlichen Ende der FVIII-Prophylaxe (Post-Prophylaxe). Die meisten für die Nutzenbewertung relevanten Analysen liegen für den Zeitraum „Post-Prophylaxe“ vor. Dieser beginnt zu Woche 5 nach der ValRox-Infusion oder 3 Tage nach Ende der FVIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt auftritt) und endet zum Datenschnitt. In Ermangelung von Auswertungen ab der ValRox-Infusion bis zum Datenschnitt wird der Analysezeitraum „Post-Prophylaxe“ für die Nutzenbewertung herangezogen. Sofern vorliegend werden auch Ergebnisse für den Zeitraum „Prophylaxe“ dargestellt, jedoch im Folgenden aufgrund der limitierten Eignung für adäquate Auswertungen (s. Kapitel 2.4) nicht diskutiert.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die für die Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie BMN 270-301 umfassen „Todesfälle“, „Blutungsereignisse“, die patientenberichteten Endpunkte „EQ-5D-5L-VAS“ und „Haemo-

QoL-A“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ (inklusive schwere UE, SUE und AESI). Ergebnisse des primären Endpunkts „Faktor VIII-Aktivität“ und der Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des WPAI+CIQ:HS werden ergänzend im Anhang dargestellt. Die patientenberichteten Fragebögen HAL und PROBE werden basierend auf limitierten Informationen grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt. Es erscheint unklar, warum keinerlei Angaben zum PROBE-Fragebogen und keine näheren Ausführungen sowie Ergebnisdarstellungen zur HAL in Modul 4A des Herstellerdossiers identifiziert werden konnten (s. Kapitel 2.3).

Ergebnisse liegen zu den Datenschnitten vom 30.04.2019 (präspezifizierte Interimsanalyse), 16.11.2020 (präspezifizierte primäre Analyse) und 15.11.2021 (nicht präspezifiziert; durch EMA dargestellt [12]) vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der zurzeit aktuellste Datenschnitt vom 15.11.2021 herangezogen. Das geschätzte Ende der Studie BMN 270-301 ist im November 2024 [9].

Studienpopulation

Es wurden 144 Patienten eingeschlossen, welches der theoretischen ITT-Population entspricht (keine Analysen vorliegend). Vom pU wurde die ITT-Population jedoch als all jene Patienten definiert, die mit ValRox behandelt wurden. 10 Patienten, 5 aufgrund des Rückzugs der Einverständniserklärung und 5 aus anderem Grund (genaue Gründe im Dossier nicht angegeben), wurden nicht mit ValRox behandelt, sodass etwa 93 % (n = 134) aller eingeschlossenen Patienten mit ValRox behandelt wurden. Gemäß Studiencharakteristika (s. Tabelle 8) verbleiben zum Datenschnitt 132 Patienten in der Studie und 91 % (n = 122) haben Woche 104 der Nachbeobachtung abgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach ValRox-Infusion beträgt etwa 111 Wochen (min; max: ≈ 66; ≈ 197), wobei direkteingeschlossene Patienten im Median mit etwa 173 Wochen (min; max: ≈ 66; ≈ 197) mehr als 1 Jahr länger nachbeobachtet wurden als die Patienten der Rollover-Population mit etwa 110 Wochen (min; max: ≈ 95; ≈ 148). Bei insgesamt 12 Patienten liegt zum Datenschnitt eine Nachbeobachtungsdauer von nur 52 bis 104 Wochen vor. Folgend wird die ITT-Population (gemäß pU) beschrieben und bei potentieller Relevanz auf numerische Unterschiede zwischen Rollover-Population und Direkteinschluss hingewiesen.

Es wurden nur Männer ab 18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Im Median waren die 134 Patienten 30 Jahre alt, wovon knapp 10 % 50–64 Jahre alt waren und nur 1 Person ≥ 65 Jahre. Die Zeit seit der Hämophilie-A-Diagnose liegt im Mittel bei 30,1 Jahre, welches numerisch nur geringfügig vom Altersdurchschnitt von 31,7 Jahren abweicht und damit auf eine Diagnose innerhalb der ersten Lebensjahre hindeutet. Etwa 28 % der Patienten wiesen mindestens ein Zielgelenk (für eine Definition s. Kapitel 2.3.2) auf. Die FVIII-Aktivität lag zu Baseline im Mittel bei 12,5 IE/dl. Etwa 43 % der Patienten weisen eine Intron-22-Inversion (FVIII-Genotyp) auf. Anhand der annualisierten Rate (AR) einer Mischung aus retrospektiven und prospektiven Daten vor Studieneinschluss wiesen etwa 22 % der Patienten keine Blutungen pro Jahr, etwa 38 % eine AR von 1 bis 4 Blutungen pro Jahr, knapp 24 % 4 bis 10 Blutungen pro Jahr und knapp 15 % mehr als 10 Blutungen pro Jahr auf. Etwa 17 % der Patienten wiesen zu Beginn der Studie BMN 270-301 eine Arthropathie und etwa 43 % eine hämophile Arthropathie. Knapp 15 % der Patienten haben Hepatitis B und etwa 31 % Hepatitis C. Entsprechend der Einschlusskriterien erhielten alle Patienten vor Studieneinschluss für mindestens 12 Monate eine FVIII-Prophylaxe.

Da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wird, kann eine vergleichende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie BMN 270-301 als hoch bewertet.

4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Es wurde ein Todesfall berichtet.

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird als valide bewertet, jedoch ist bei der Interpretation des Ergebnisses die hinsichtlich des Endpunkts geringe Studiendauer in Bezug auf die Indikation zu berücksichtigen.

Eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung des Gesamtüberlebens ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von ValRox auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU mit dem Endpunkt „Blutungsereignisse“ (erhoben mit Patiententagebüchern), der Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des WPAI+CIQ:HS und der EQ-5D-5L-VAS Ergebnisse zu 3 (mindestens teilweise) patientenberichteten Endpunkten vor, die als patientenrelevant erachtet werden. Der Endpunkt „Blutungsereignisse“ und die Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des WPAI+CIQ:HS werden aufgrund unklarer Validität ergänzend dargestellt (s. Tabellen 11 und 12 für Blutungsereignisse und Tabelle 23 im Anhang für die Domäne des WPAI+CIQ:HS). Die Ergebnisse für den primären Endpunkt „FVIII-Aktivität“ werden ebenfalls im Anhang (Tabelle 22) dargestellt. Der pU hat diesem nicht per se patientenrelevanten Laborparameter mit unklarer Validität eine Validierung als Surrogat für die Blutungsneigung argumentiert. Den Argumenten für eine Surrogatvalidierung wurde nicht gefolgt, da die Blutungsneigung bereits direkt über den Endpunkt „Blutungsereignisse“ erhoben wird (s. Kapitel 2.3.2).

Zu allen in der Nutzenbewertung berücksichtigten oder ergänzend dargestellten Endpunkten, die vorliegend als PRO beschrieben werden (d. h. zur EQ-5D-5L-VAS und zur Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des WPAI+CIQ:HS in der Endpunktkategorie „Morbidität“ und zum Haem-QoL-A in der Endpunktkategorie „Lebensqualität“) muss Folgendes berücksichtigt werden: Die beschriebenen Rücklaufquoten pro Endpunkt von < 86 % und meist ≤ 97 % zu allen in der Nutzenbewertung berücksichtigen Erhebungszeitpunkten (d. h. zu Baseline, nach 1 Jahr und nach 2 Jahren Nachbeobachtung; s. Tabellen 14, 15 und 24) würden i. d. R. als sehr positiv bewertet. Jedoch kann nicht nachvollzogen werden, wie bspw. zu Woche 104 eine Rücklaufquote von 97 % ($n = 130$) vorliegen kann (s. Tabelle 14), wenn bis dahin erst 91 % aller behandelten Patienten ($n = 122$) mindestens 104 Wochen nachbeobachtet wurden (s. Tabelle 7).

Der Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ wird zur Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen die in Kapitel 4.2 zu allen dargestellten PROs beschriebenen Unklarheiten zur tatsächlichen Rücklaufquote berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der EQ-5D-5L-VAS werden auf einer Skala von 0 bis 100 (höhere Werte = besserer Gesundheitszustand) berichtet und liegen zu Baseline im Mittel bei etwa 80. Zu Woche 104 liegt gegenüber Baseline eine statistisch signifikante intraindividuelle, nicht vergleichende Zunahme im Mittel um 3,5 Punkte ($p = 0,002$) vor.

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ zeigt sich im Rahmen der Endpunktkategorie „Morbidität“ eine statistisch signifikante Erhöhung gegenüber Baseline. Es liegen keine adäquaten Auswertungen in Form von Responderanalysen zur Bewertung der klinischen Relevanz vor.

Regelhaft werden Ergebnisse von ergänzend dargestellten Endpunkten im Rahmen der Nutzenbewertung nicht diskutiert. Im vorliegenden Fall wird hinsichtlich des Endpunkts „Blutungsereignisse“ von dieser Regel abgewichen, da der Endpunkt zwar eine unklare Validität aufweist, abgesehen davon jedoch vorliegend als der wichtigste patientenrelevante Morbiditätsendpunkt der Studie BMN 270-301 eingeschätzt wird. Die unklare Validität bedarf bei der Interpretation der Ergebnisse einer besonderen Berücksichtigung (s. Kapitel 2.3.2). Hinsichtlich des Endpunkts „Alle Blutungen“ liegen keine Ergebnisse zu der präspezifizierten und im Rahmen der Nutzenbewertung bevorzugten modellbasierten Auswertungsform anhand eines negativen Binomialmodells vor. Es fehlen zudem Auswertungen zu den einzelnen Kategorisierungen nach Art (bspw. Spontanblutung) und Lokalisation (bspw. Gelenkblutungen). Die vorliegenden deskriptiven Angaben zeigen, dass etwa 40 % der Patienten keine Blutungen während der Post-Phylaxe berichten. Im Median liegen die Blutungen bei 0,49 Blutungen pro Jahr und der Interquartilsabstand liegt zwischen 0 und 1,51. Mindestens 1 Patient scheint deutlich höhere Blutungen pro Jahr aufzuweisen, welches anhand des Maximums von etwa 17 Blutungen pro Jahr ersichtlich ist. Zu „Behandelte Blutungen“ liegen sowohl Ergebnisse der präspezifizierten Auswertung anhand des negativen Binomialmodells als auch einer Post-hoc-Auswertung anhand eines zero-inflated negativen Binomialmodells vor. Numerisch wird im zero-inflated negativen Binomialmodell mit 0,51 behandelten Blutungen pro Jahr (95%-KI: [0,24; 0,77]) eine etwas niedrigere Blutungsrate geschätzt, als anhand des negativen Binomialmodells mit 0,85 Blutungen pro Jahr (95%-KI: [0,52; 1,41]). Die Konfidenzintervalle überschneiden sich jedoch. Die hohe Anzahl an Patienten ohne behandelte Blutungen ($\approx 71\%$) deutet darauf hin, dass das zero-inflated negative Binomialmodell potentiell die verteilungsspezifisch adäquateren Ergebnisse gegenüber dem präspezifizierten negativen Binomialmodell liefern könnte, jedoch erscheint eine abschließende Bewertung nicht möglich, da keine Rationale für die Post-hoc-Auswertungen angegeben wurde und keine Überprüfung der jeweiligen Modellgütekriterien beschrieben wurde. Im EPAR wird beschrieben, dass aufgrund der als zu kurz bemessenen Beobachtungsdauer von 2 Jahren und der ab Nachbeobachtungsmonat 6 beobachteten abnehmenden FVIII-Aktivität (vorliegend ergänzend dargestellter primärer Endpunkt) Unsicherheiten bezüglich des langfristigen Behandlungseffekts vorliegen [12]. Eine potentiell abnehmende Wirksamkeit könnte – neben etwaigen Unterschieden prognostischer Faktoren – auch die numerischen Unterschiede zwischen Rollover-Population ($n = 122$), die bis zum Datenschnitt eine geschätzte AR von 0,75 (95%-KI: [0,41; 1,36]) aufweist, und den direkt eingeschlossenen Patienten ($n = 22$), mit 1,38 geschätzten Blutungen pro Jahr (95%-KI: [0,59; 3,24]), erklären, da letztere bzgl. Blutungsereignissen etwa ein Jahr länger nachbeobachtet wurden (s. Tabelle 10). Bei Auswertung anhand des zero-inflated negativen Binomialmodells scheint der numerische Unterschied noch etwas deutlicher, mit einer geschätzten AR von 0,45 [95%-KI: [0,16; 0,73]] in der Rollover-Population und einer geschätzten AR von 0,95 (95%-KI: [-0,16; 2,06]) bei den direkt eingeschlossenen Patienten. Unabhängig davon bleibt festzuhalten, dass langfristige Wirksamkeitsdaten für die Gentherapie im Rahmen der Studie BMN 270-301 noch nicht vorliegen.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Morbidität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Es liegen ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Dabei müssen insbesondere die Unklarheiten zu den berichteten Rücklaufquoten der PROs berücksichtigt werden. Der Effekt von ValRox auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Mit „Haemo-QoL-A“ legt der pU einen patientenberichteten Endpunkt zur Erfassung der Lebensqualität vor, der als patientenrelevant erachtet und zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Die Ergebnisse des Haemo-QoL-A werden auf einer Skala von 0 bis 100 (höhere Werte = höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen) berichtet und der Endpunkt wird im Rahmen eines MMRM mit der Visite als unabhängige Variable berichtet. Es gelten die gleichen Unklarheiten bezüglich der Rücklaufquote wie für die unter „Morbidität“ beschriebenen PRO-Instrumente (s. Kapitel 4.4). Die EMA sieht die Baseline-Werte des Haemo-QoL-A im Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie mit einem Median von etwa 80 als hoch an und beschreibt das „Disability Paradox“ als möglichen Erklärungsansatz, bei welchem sich Patienten mit langfristigen Erkrankungen an die erkrankungsspezifischen Gegebenheiten anpassen und oftmals bessere Lebensqualität als erwartet berichten [12]. Im Gesamtscore zeigt sich eine statistisch signifikante intraindividuelle, nicht vergleichende Erhöhung gegenüber Baseline anhand einer LS mean difference von 6,94 ($p < 0,0001$). Diese spiegelt sich auch in allen 6 Domänen gegenüber Baseline wieder, zu welchen eine signifikante Erhöhung gegenüber Baseline anhand von LS mean differences (Spanne: 3,15–10,11; $p \leq 0,0193$) berichtet wird. Zur Bewertung der klinischen Relevanz hat der pU keine Angaben gemacht und keine Auswertungen in Form von Responderanalysen vorgelegt.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Lebensqualität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Es liegen ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Dabei müssen insbesondere die Unklarheiten zu den berichteten Rücklaufquoten der PROs berücksichtigt werden (s. Kapitel 4.4). Der Effekt von ValRox auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

In der Studie BMN 270-301 werden auftretende UE ab der ValRox-Infusion über etwa 5 Jahre oder bis zum Studienabbruch dokumentiert, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintritt.

Die mediane Beobachtungsdauer beträgt zum Datenschnitt etwa 2 Jahre und 1,5 Monate. Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE zum Teil auch Exazerbation/Ereignisse der Grunderkrankung (Morbidität) abbilden können. Gleichzeitig sollen jedoch Blutungsereignisse und vermutete Blutungsereignisse (nicht näher definiert), welche nicht mindestens ein SUE-Kriterium aufweisen, generell nicht als UE berichtet werden. Diesbezügliche Einschränkungen der Validität sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen (s. Kapitel 2.3.4).

Bei allen Patienten sind UE aufgetreten. Bei etwa 31 % der Behandelten wurden bisher UE des CTCAE-Grades ≥ 3 dokumentiert. SUE wurden bei knapp 18 % berichtet. Die einmalige Studienmedikationsgabe wurde von keinem Patienten aufgrund eines UE abgebrochen. Die meisten UE traten in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ auf, wozu etwa 90 % der Patienten ein UE berichteten. Dazu gehörten von knapp 89 % Patienten berichtete erhöhte ALT-Werte und bei etwa 35 % erhöhte AST-Werte, welches AESI darstellen. 81 % der Patienten berichteten UE der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, etwa 70 % UE der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ und etwa 66 % der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten berichteten UE der Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

am Verabreichungsort“ ($\approx 55\%$) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ (beide $\approx 54\%$).

Schwere UE (Grad 3 oder höher) wurden am häufigsten zu knapp 13 % der Patienten zur Systemorganklasse „Untersuchungen“ berichtet, wobei etwa 8 % erhöhte ALT-Werte und knapp 4 % erhöhte AST-Werte aufwiesen (beides AESI). SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten, lagen bis zum Datenschnitt bei etwa 5 % der Patienten zur Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ vor.

Vom pU wurden umfangreiche Ergebnisdarstellungen zu AESI dargelegt, wovon eine große Anzahl an Preferred Terms ($n = 64$) nur von einer sehr geringen Anzahl an Patienten berichtet wurden ($< 5\%$); diese können Modul 4A des Herstellerdossiers entnommen werden. Mit Abstand am meisten traten im Rahmen der AESI erhöhte ALT-Werte ($\approx 89\%$) auf, die bei etwa 8 % der Patienten mindestens einmal als schweres UE erfasst wurden. Gemäß EMA sind erhöhte ALT-Werte als UE in Folge einer AAV-basierten Gentherapie zu erwarten [12]. Erhöhte AST-Werte traten bei etwa 35 % der Patienten auf und wurden von knapp 4 % mindestens einmal als schwer berichtet. Zusammengefasst bilden erhöhte ALT- und AST-Werte die AESI-Kategorie „UE im Zusammenhang mit der Leberfunktion“ ab, zu denen UE von etwa 89 % der Patienten berichtet wurden. Weitere UE wurden von Patienten in den AESI-Kategorien „Infusionsassoziierte Reaktionen“ ($\approx 38\%$), „Infusionsbedingte Reaktionen“ (9 %) und „Systemische Überempfindlichkeit“ ($\approx 5\%$) berichtet.

Ergebnisse zur Sicherheit in der Subpopulation von Patienten ab 60 Jahren sind gemäß EMA sehr limitiert (s. Kapitel 4.1). Insgesamt ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens von Sicherheitsereignissen möglich. Auch liegen noch keine langfristigen Sicherheitsdaten für die Gentherapie im Rahmen der Studie BMN 270-301 vor. Der Effekt von ValRox auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Valoctocogen Roxaparvovec (ValRox) ist zugelassen für die Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne FVIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Die Nutzenbewertung von ValRox basiert auf der zulassungsbegründenden Studie BMN 270-301, einer offenen, einarmigen Phase-III-Studie zu ValRox bei Patienten mit Hämophilie A und residualer FVIII-Aktivität von ≤ 1 IE/dl, welche prophylaktische FVIII-Infusionen erhalten haben. Die Studie läuft noch, das geschätzte Studienende ist im November 2024 [9].

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie BMN 270-301

Studie BMN 270-301 Darstellung der Ergebnisse		Valoctocogen Roxaparvovec N = 134 ¹⁾		
Mortalität				
Endpunkt	<i>N (%)</i> ²⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		
Todesfälle ³⁾	134 (100)	1 (0,7)		
Morbidität				
Endpunkt		<i>Baseline</i>	<i>Woche 104, Veränderung ggü. Baseline</i>	
EQ-5D-5L ⁴⁾	<i>N (%)</i> ²⁾	<i>MW (SD)</i>	<i>N (%)</i> ²⁾	<i>MW [95%-KI]; p-Wert</i> ⁵⁾
VAS	133 (99,3)	79,8 (15,8)	129 (97,0)	3,4 [1,3, 5,4]; 0,002
Lebensqualität				
Endpunkt		<i>Baseline</i>	<i>Woche 104, Veränderung ggü. Baseline</i>	
Haemo-QoL-A ⁶⁾	<i>N (%)</i> ²⁾	<i>LS Mean [95%-KI]</i>	<i>N (%)</i> ²⁾	<i>LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert</i> ⁷⁾
Gesamtscore	131 (97,8)	75,98 [73,28, 78,69]	130 (97,0)	6,94 [5,34, 8,55]; < 0,0001
Körperliche Funktionsfähigkeit	134 (100)	70,26 [66,85, 73,67]	131 (97,8)	4,61 [2,42, 6,79]; < 0,0001
Rollenfunktion	133 (99,3)	78,33 [75,58, 81,08]	131 (97,8)	7,50 [5,64, 9,37]; < 0,0001
Sorgen	133 (99,3)	78,68 [75,09, 82,27]	131 (97,8)	7,16 [4,51, 9,81]; < 0,0001
Konsequenzen von Blutungen	134 (100)	73,78 [70,46, 77,11]	131 (97,8)	10,11 [7,87, 12,34]; < 0,0001
Emotionale Auswirkungen	133 (99,3)	78,28 [75,22, 81,33]	131 (97,8)	3,15 [0,51, 5,78]; 0,019
Bedenken hinsichtlich der Behandlung	131 (97,8)	76,68 [72,44, 80,93]	130 (97,0)	8,69 [5,85, 11,53]; < 0,0001
Sicherheit ⁸⁾		<i>N (%)</i> ²⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	134 (100)	42 (31,3)		
SUE ⁹⁾		24 (17,9)		

- ¹⁾ Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten (s. Kapitel 2.4 Statistische Methoden)
- ²⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf alle mit ValRox behandelten Patienten).
- ³⁾ Todesfälle werden in der Studie BMN 270-301 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.
- ⁴⁾ Skala 0 und 100; höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand an.
- ⁵⁾ P-Wert basierend auf einem 2-seitigen t-Test gegen 0.
- ⁶⁾ Skala 0 und 100; höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen.
- ⁷⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Visite (Woche 4, 12, 26, 52, 76, 104) als unabhängige Variable.
- ⁸⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
- ⁹⁾ Die Schweregradierung erfolgt anhand der CTCAE (v4.03). Für UE, welche keine entsprechende CTCAE-Bezeichnung aufweisen, wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4). UE des Grades 4 oder 5 sollten gemäß dieser Gradierung immer als SUE berichtet werden.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ValRox: Valoctocogen Roxaparvovec.

Referenzen

1. **Akaishi T, Ishii T, Aoki M, Nakashima I.** Calculating and comparing the annualized relapse rate and estimating the confidence interval in relapsing neurological diseases. *Front Neurol* 2022;13:875456.
2. **BioMarin.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Valoctocogen Roxaparvovec, Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.09.2022.
3. **BioMarin.** A phase 3 open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BMN 270, an adeno-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII in hemophilia a patients with residual FVIII levels ≤ 1 IU/dL receiving prophylactic FVIII infusions; clinical study report 270-301 [unveröffentlicht]. 26.05.2021.
4. **BioMarin.** A phase 3 open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BMN 270, an adeno-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII in hemophilia a patients with residual FVIII levels ≤ 1 IU/dL receiving prophylactic FVIII infusions; clinical study report 270-301, Zusatzanalysen Jahr 2 [unveröffentlicht]. 15.09.2022.
5. **BioMarin.** ROCTAVIAN 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung [online]. 08.2022. Berlin. [Zugriff: 23.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. **BioMarin Pharmaceutical.** A phase 1/2 dose-escalation, safety, tolerability an efficacy study of valotocogene roxaparvovec, an adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII in patients with severe haemophilia a [online]. NCT02576795. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576795>.
7. **BioMarin Pharmaceutical.** A phase 1/2 safety, tolerability an efficacy study of BMN 270, an adeno-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII in hemophilia a patients with active or prior inhibitors [online]. NCT04684940. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684940>.
8. **BioMarin Pharmaceutical.** A phase 1/2 safety, tolerability an efficacy study of valotocogene roxaparvovec, an adeno-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII in hemophilia a patients with residual FVIII levels ≤ 1 IU/dL and pre-existing antibodies against AAV5 [online]. NCT03520712. In: *ClinicalTrials.gov*. 14.10.2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03520712>.
9. **BioMarin Pharmaceutical.** A phase 3 open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BMN 270, an adeno-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII in hemophilia a patients with residual FVIII levels ≤ 1 IU/dL receiving prophylactic FVIII infusions [online]. NCT03370913. In: *ClinicalTrials.gov*. 03.08.2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913>.

10. **BioMarin Pharmaceutical.** A phase 3b, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of BMN 270, an adeno-associated virus vector-mediated gene transfer of human factor VIII, with prophylactic corticosteroids in hemophilia a patients [online]. NCT04323098. In: ClinicalTrials.gov. 14.10.2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323098>.
11. **Di Minno G, Santagostino E, Morfini M, Ettorre C, Cultrera D, Baldacci E, et al.** Patient satisfaction and acceptability of an on-demand and on-prophylaxis device for factor VIII delivery in patients with hemophilia A. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:233-240.
12. **European Medicines Agency (EMA).** Roctavian: European public assessment report EMEA/H/C/005830/0000 [online]. 23.06.2022. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 23.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1479/2016-06-01_D-227_Albutrepenonacog-alfa_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Eftrenonacog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf.
15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Vers. 6.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2022. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
16. **Keipert C, Muller-Olling M, Gauly F, Arras-Reiter C, Hilger A.** Annual bleeding rates: pitfalls of clinical trial outcomes in hemophilia patients. *Clin Transl Sci* 2020;13(6):1127-1136.
17. **Liu H, Hawes C, Hsu C, You P, Yang X, Newman V, et al.** Comparative effectiveness of valoctocogene roxaparvovec and prophylactic factor VIII replacement estimated through propensity scoring [abstract OC 21.5]. ISTH 2022 Virtual Congress; 9-13 July 2022; London, Großbritannien: International Society on Thrombosis and Haemostasis. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/comparative-effectiveness-of-valoctocogene-roxaparvovec-and-prophylactic-factor-viii-replacement-estimated-through-propensity-scoring/>.
18. **Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM.** The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993;4(5):353-365.
19. **Rentz A, Flood E, Altisent C, Bullinger M, Klamroth R, Garrido RP, et al.** Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):1023-1034.
20. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.

Anhang

In Tabelle 21 werden die Analysezeiträume zu Studie BMN 270-301 dargestellt. Es liegen teilweise auch Auswertungen für die Zeiträume Woche 1–4 und Woche 1 bis Ende der FVIII-Prophylaxe vor.

Tabelle 21: Analysezeiträume zur Studie BMN 270-301 gemäß SAP-Version 3

Zeitraumbezeichnung	Analysebeginn	Analyseende
Ab Woche 5 ¹⁾	Beginn der Woche 5 nach der ValRox-Infusion	Letzte Visite bis zum Datenschnitt
Woche 5 bis 52		Letzte Visite bis zum Datenschnitt oder Ende der Woche 52 nach der ValRox-Infusion (je nachdem was zuerst auftritt)
Woche 5 bis zur Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe bis Woche 52		Letzte Visite bis zum Datenschnitt, Ende der Woche 52 nach der ValRox-Infusion oder 1 Tag vor Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe ²⁾ (je nachdem was zuerst auftritt)
Woche 5 bis zur Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe bis zur letzten Visite		Letzte Visite bis zum Datenschnitt oder 1 Tag vor Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe ²⁾ (je nachdem was zuerst auftritt)
Post-Prophylaxe bis Woche 52	Beginn der Woche 5 nach der ValRox-Infusion oder 3 Tage nach Ende der Prophylaxe (je nachdem was zuletzt auftritt)	Letzte Visite bis zum Datenschnitt oder Ende der Woche 52 nach der ValRox-Infusion (je nachdem was zuerst auftritt)
Post-Prophylaxe ³⁾		Letzte Visite bis zum Datenschnitt
Post-Prophylaxe bis zur Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe bis Woche 52		Letzte Visite bis zum Datenschnitt, Ende der Woche 52 nach der ValRox-Infusion oder 1 Tag vor Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe ²⁾ (je nachdem was zuerst auftritt)
Post-Prophylaxe bis zur Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe bis zur letzten Visite		Letzte Visite bis zum Datenschnitt oder 1 Tag vor Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe ²⁾ (je nachdem was zuerst auftritt)

¹⁾ Dieser Zeitraum wurde in anderer Form bereits zu SAP-Version 1 für Wirksamkeitsauswertungen präspezifiziert.

²⁾ „Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe“ ist definiert als die Wiederaufnahme einer FVIII- oder Emicizumab-Prophylaxe. Bei Nutzung von FVIII-Ersatztherapien ist die Wiederaufnahme definiert als eine Anwendung von ≥ 1 Mal pro Woche über einen Zeitraum von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen. Bei Nutzung von Emicizumab ist die Wiederaufnahme definiert als die erste Emicizumab-Injektion von ≥ 2 Emicizumab-Injektionen innerhalb von 29 Tagen.

³⁾ Der Analysezeitraum „Post-Prophylaxe“ wurde mit SAP-Version 3 eingeführt und wird zur Nutzenbewertung herangezogen.

Abkürzungen: FVIII: Faktor VIII; SAP: Statistischer Analyseplan; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec.

Tabelle 22: FVIII-Aktivität; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 Mediane FVIII-Aktivität mittels Chromogener Analyse (IE/dl)	ITT ¹⁾ N = 134
Baseline²⁾³⁾	
Median (min; max) MW (SD)	3,2 (0; 178,0) 12,5 (22,7)
Woche 52²⁾	
Median (min; max) MW (SD)	23,9 (0; 231,2) 42,4 (45,3)
Woche 104²⁾	
Median (min; max) MW (SD)	11,7 (0; 187,1) 22,7 (32,8)

- ¹⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.
- ²⁾ Die Werte für die FVIII-Aktivität wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 72 Stunden (oder 3 Kalendertagen, falls die Zeit nicht verfügbar ist) seit der letzten Infusion einer exogenen FVIII-Ersatztherapie ermittelt wurden. Darüber hinaus wurden FVIII-Aktivitätswerte nach Baseline ausgeschlossen, wenn sie nach Wiederaufnahme der FVIII-Prophylaxe-Behandlung ermittelt wurden. FVIII-Aktivitätswerte unterhalb der Nachweisgrenze wurden mit 0 IE/dl ersetzt. Bei fehlenden Werten nach Baseline, wurde der kleinere der beiden benachbarten, nicht fehlenden Werte als Imputation verwendet. Wenn der Patient die Studie vor der entsprechenden Post-Baseline-Visite abbrach, wurde der fehlende Wert mit 0 IE/dl zur Post-Baseline-Visite imputiert; wenn der Patient die Studie fortsetzte, wurde der fehlende Wert mit dem kleineren der Median-Werte im letzten 4-Wochen-Fenster vor einer gültigen Beobachtung und dem Median-Wert im nächsten Besuchsfenster danach mit einer gültigen Beobachtung imputiert. In den Fällen, in denen der Wert des nächsten Besuchsfensters nicht verfügbar war, wurde der fehlende Wert durch lineare Extrapolation unter Verwendung der Median-Werte in den letzten beiden 4- oder 6-Wochen-Fenstern davor mit einer gültigen Beobachtung imputiert. Wenn keine derartigen FVIII-Aktivitätsbewertungen verfügbar waren, wurde 1 IE/dl für die Imputation verwendet.
- ³⁾ Der Baseline-Wert ist der letzte gemessene Wert vor der ValRox-Infusion.

Abkürzungen: FVIII: Faktor VIII; IE: Internationale Einheit; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec.

Tabelle 23: WPAI+CIQ: HS: Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“, Veränderung von Baseline bis Woche 52 und 104; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)

Studie BMN 270-301 WPAI+CIQ: HS¹⁾	ITT²⁾ N = 134
Beeinträchtigung der Aktivität	
Baseline (Beeinträchtigung in %)	
n (%) ³⁾	131 (97,8)
Median (min; max)	10,00 (0,0, 80,0)
MW (SD)	18,24 (21,75)
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline (Beeinträchtigung in %)	
n (%) ³⁾	116 (86,6)
Median (min; max)	0,00 (-80,0, 100,0)
MW [95%-KI]	-7,50 [-12,04, -2,96]
p-Wert ⁴⁾	0,0014
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline (Beeinträchtigung in %)	
n (%) ³⁾	123 (91,8)
Median (min; max)	0,00 (-80,0, 100,0)
MW [95%-KI]	-5,12 [-9,42, -0,82]
p-Wert ⁴⁾	0,0200

¹⁾ Höhere Werte gehen mit einer stärkeren Beeinträchtigung und geringeren Produktivität bzw. geringeren Leistungsfähigkeit einher; 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung, 100 % entspricht voller Beeinträchtigung.

²⁾ Siehe Kapitel 2.4; Anzahl aller mit ValRox behandelten Patienten.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population).

⁴⁾ P-Wert basierend auf einem 2-seitigen t-Test gegen 0.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; ValRox: Valoctocogen Roxaparvec; WPAI+CIQ: HS: Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific.